

Medizinische Klinik und Poliklinik I - Großhadern  
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. G. Steinbeck

# **Liposorber DL-75**

## **Charakterisierung eines neuen vollblutkompatiblen Verfahrens zur LDL-Apherese und Vergleich mit dem DALI-System**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Ivor Ruf  
aus  
München

2010



Medizinische Klinik und Poliklinik I - Großhadern  
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. G. Steinbeck

# **Liposorber DL-75**

## **Charakterisierung eines neuen vollblutkompatiblen Verfahrens zur LDL-Apherese und Vergleich mit dem DALI-System**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Ivor Ruf  
aus  
München

2010



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. T. Bosch

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. B. Lange-Speradio  
Prof. Dr. med. C. von Schacky

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. A. Lennertz

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser,  
FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 14.10.2010



Für Josefine und Jakob





# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Atherosklerose</b>	<b>1</b>
1.1.1 Pathogenese der Atherosklerose	1
1.1.2 Ursachen erhöhter LDL-Plasmakonzentration	5
<b>1.2 Therapie</b>	<b>7</b>
1.2.1 Medikamentöse Therapie	9
1.2.2 Lipidapherese	11
1.2.2.1 Indikation	11
1.2.2.2 Vergleich verschiedener Verfahren	12
1.2.2.3 Interapherese-LDL-Cholesterin-Plasmakonzentration	15
1.2.2.4 Klinische Auswirkungen der Therapie mit Lipidapherese	15
<b>2 Ziel der Arbeit</b>	<b>17</b>
<b>3 Patienten und Methoden</b>	<b>18</b>
3.1 Studiendesign	18
3.2 Patienten	20
3.3 LDL-Apherese mit Liposorber D	23
3.4 Labormethoden	27
<b>4 Berechnungen und Statistik</b>	<b>30</b>
<b>5 Ergebnisse</b>	<b>32</b>
<b>5.1 Technische Aspekte</b>	<b>32</b>
<b>5.2 Akuteffekte der Apheresen - Laborchemische Ergebnisse</b>	<b>38</b>
5.2.1 Lipoproteinkonzentrationen	38
5.2.2 Gerinnungsparameter, Elektrolyte und Säure-Basen-Haushalt	38
5.2.3 Zelluläre Parameter und Eisenhaushalt	40
5.2.4 Immunglobuline und Eiweißhaushalt	41
5.2.5 Organspezifische Enzyme und Stoffwechselmetabolite	41
5.2.6 Spezielle Biokompatibilitätsparameter	44
<b>5.3 Unerwünschte Ereignisse</b>	<b>47</b>
<b>5.4 Ausgeschlossener Studienteilnehmer</b>	<b>49</b>
<b>5.5 Ergebnisse der zum Vergleich durchgeführten DALI-Behandlungen</b>	<b>54</b>

<b>6 Diskussion und Interpretation der Resultate</b>	<b>60</b>
6.1 Handhabung des Systems und technische Aspekte	60
6.2 Effektivität	61
6.3 Selektivität	63
6.4 Biokompatibilität	65
6.5 Gerinnungsparameter und Kalziumhaushalt	67
6.6 Unerwünschte Ereignisse	69
<b>7 Zusammenfassung</b>	<b>71</b>
<b>8 Literaturverzeichnis</b>	<b>74</b>
<b>9 Danksagung</b>	<b>85</b>
<b>10 Lebenslauf</b>	<b>86</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ACD-A	Acidum Citricum Dextrose - formula A
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACT	Activated Clotting Time
Apo	Apolipoprotein
aPTT	Activated Partial Thromboplastin Time
AT	Antithrombin
ATP	Adult Treatment Panel
AV	Arteriovenös
$\beta$ -TG	$\beta$ -Thromboglobulin
c	Konzentration
C3a	aktivierter Komplementfaktor 3
CETP	Cholesterinester-Transfer-Protein
CK	Kreatinkinase
CRP	C-reaktives Protein
DALI	Direct Adsorption Of Lipoproteins
ECC	Extrakorporaler Kreislauf
(he-/ho-)FH	(heterozygote/ homozygote) Familiäre Hypercholesterinämie
HDL	High-Density Lipoprotein
HELP	Heparin-induzierte Extrakorporale Lipoproteinpräzipitation
Hkt	Hämatokrit
HMG	Hydroxy-Methyl-Glutaryl
IDL	Intermediate-Density Lipoprotein
IE	Internationale Einheiten
Ig	Immunglobulin
KHK	Koronare Herzkrankheit
LCAT	Lecithin-Cholesterin-Acyl-Transferase
LDH	Lactat-Dehydrogenase
LDL	Low-Density Lipoprotein
Lp(a)	Lipoprotein(a)
MMP	Matrix-Metalloproteinase
MW	Mittelwert
NCEP	National Cholesterol Education Program
NIH	National Institutes of Health
oxLDL	oxidiertes LDL
P	Druck
p	Wahrscheinlichkeit
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
Q <sub>B</sub>	Blutflussgeschwindigkeit
SREBP	Sterol Response Element Binding Protein
Stabw	Standardabweichung
t <sub>1/2</sub>	Halbwertszeit
T-AT	Thrombin-Antithrombin
VCAM	Vascular Cell Adhesion Molecule
VLDL	Very-Low-Density Lipoprotein
WHO	World Health Organization

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Schematische Darstellung der Atherogenese	2
<b>Abbildung 2:</b> Elektronenmikroskopische Aufnahmen	3
<b>Abbildung 3:</b> Schematische Illustration der Unterschiede zwischen stabilen und instabilen Plaques	4
<b>Abbildung 4:</b> Schematische Illustration der 5 Domänen des LDL-Rezeptors	6
<b>Abbildung 5:</b> Aufbau des LDL-Apherese-Systems mit Liposorber D	23
<b>Abbildung 6:</b> Darstellung der Funktionsweise des Liposorber D	25
<b>Abbildung 7:</b> Korrigierte Akutreduktionen der Plasmakonzentrationen der Gerinnungsfaktoren unter Liposorber D	39
<b>Abbildung 8:</b> Bradykinin	44
<b>Abbildung 9:</b> C3a	44
<b>Abbildung 10:</b> $\beta$ -Thromboglobulin	44
<b>Abbildung 11:</b> Elastase	44
<b>Abbildung 12:</b> Thrombin-Antithrombin	44
<b>Abbildung 13:</b> Vergleich der korrigierten Akutreduktionen der Lipide	61

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Risikofaktoren außer erhöhtem LDL-Spiegel nach ATP III	7
<b>Tabelle 2:</b> LDL-Zielwert-Festlegung und Richtlinie zur Abschätzung des richtigen Zeitpunkts der Initiierung therapeutischer Intervention	8
<b>Tabelle 3:</b> Vergleich der Effektivität verschiedener Therapieansätze zur Senkung des LDL-Spiegels	10
<b>Tabelle 4:</b> Vergleich der akuten Lipidreduktionen bei verschiedenen Verfahren	14
<b>Tabelle 5:</b> Ergebnis der Metaanalyse von 8 Regressionsstudien	16
<b>Tabelle 6:</b> Ausschlusskriterien	20
<b>Tabelle 7:</b> Demographische Daten der uneingeschränkt teilnehmenden Patienten	21
<b>Tabelle 8:</b> Demographische Daten des nach der 2. Behandlung ausgeschlossenen Teilnehmers	21
<b>Tabelle 9:</b> Medikamentenplan der Patienten	22
<b>Tabelle 10:</b> Zur Bestimmung der für die Auswertung der Studie relevanten Parameter angewandte labortechnische Methoden - 1	27
<b>Tabelle 11:</b> Zur Bestimmung der für die Auswertung der Studie relevanten Parameter angewandte labortechnische Methoden - 2	28
<b>Tabelle 12:</b> Behandlungsmodalitäten unter Liposorber D - 1	33
<b>Tabelle 13:</b> Behandlungsmodalitäten unter Liposorber D - 2	34
<b>Tabelle 14:</b> Behandlungsmodalitäten unter Liposorber D - 3	35
<b>Tabelle 15:</b> Behandlungsmodalitäten unter Liposorber D - 4	36
<b>Tabelle 16:</b> Technische Probleme unter Liposorber D	37
<b>Tabelle 17:</b> Säure/Basen-Haushalt und ionisiertes Kalzium unter Liposorber D	40
<b>Tabelle 18:</b> Lipoproteine, Gerinnungsparameter und Elektrolyte unter Liposorber D	42
<b>Tabelle 19:</b> Zelluläre Parameter, Eisenparameter, Eiweißhaushalt, Immunglobuline, Organ- und Routineparameter unter Liposorber D	43
<b>Tabelle 20:</b> Biokompatibilitätsparameter unter Liposorber D	46
<b>Tabelle 21:</b> Medizinische Probleme unter Liposorber D	48
<b>Tabelle 22:</b> Behandlungsmodalitäten des ausgeschlossenen Teilnehmers unter Liposorber D - 1	50
<b>Tabelle 23:</b> Behandlungsmodalitäten des ausgeschlossenen Teilnehmers unter Liposorber D - 2	51
<b>Tabelle 24:</b> Behandlungsmodalitäten des ausgeschlossenen Teilnehmers unter DALI	52
<b>Tabelle 25:</b> Entwicklung relevanter Parameter des ausgeschlossenen Teilnehmers unter Liposorber D	53
<b>Tabelle 26:</b> Behandlungsmodalitäten unter DALI - 1	55
<b>Tabelle 27:</b> Behandlungsmodalitäten unter DALI - 2	56
<b>Tabelle 28:</b> Lipoproteine, Gerinnungsparameter, Elektrolyte, zelluläre Parameter und Eisenhaushalt unter DALI	58
<b>Tabelle 29:</b> Eiweißhaushalt, Immunglobuline, Organ- und Routineparameter unter DALI	59
<b>Tabelle 30:</b> Vergleich der durch beide Verfahren erzielten Reduktionen - 1	63
<b>Tabelle 31:</b> Vergleich der durch beide Verfahren erzielten Reduktionen - 2	64



# **1 Einleitung**

Kardiovaskuläre Erkrankungen wie koronare Herzkrankheit (KHK) und apoplektischer Zerebralinsult stellen in den Industrienationen für Frauen wie für Männer<sup>46</sup> die häufigste Todesursache dar. In den Vereinigten Staaten machten sie entsprechend der Zahlen des Center of Disease Control in den vergangenen 50 Jahren circa 45% aus.

Diesen Erkrankungen liegt Atherosklerose zu Grunde, ein Gefäßleiden, mit dessen Entwicklung und Fortbestehen neben einer Reihe weiterer Faktoren insbesondere eine erhöhte Plasmakonzentration von LDL-Cholesterin assoziiert ist.<sup>102, 140</sup> Deren Korrektur ist daher ein vorrangiges Ziel der kausalen Therapie und der Prävention atherosklerotischer Folgeschäden. Scheitern die zunächst initiierten konservativen Behandlungsmöglichkeiten oder liegen, bedingt durch einen schwerwiegenden genetischen Defekt, die Ausgangswerte bei Therapiebeginn extrem hoch, so bleibt als Mittel der letzten Wahl die Alternative, überschüssige LDL-Partikel durch „Blutwäsche“ – Apherese – aus dem Körper zu entfernen.<sup>86</sup> Die vorliegende Arbeit beschreibt ein solches Verfahren zur selektiven extrakorporalen Elimination atherogener Lipoproteine aus Vollblut.

## **1.1 Atherosklerose**

### **1.1.1 Pathogenese der Atherosklerose**

Laut Definition der Weltgesundheitsorganisation WHO aus dem Jahr 1957 ist Atherosklerose die variable Kombination von Intimaveränderungen (der Arterien), bestehend aus herdförmigen Ansammlungen von Lipiden, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Calciumablagerungen, verbunden mit Veränderungen der Arterienmedia.

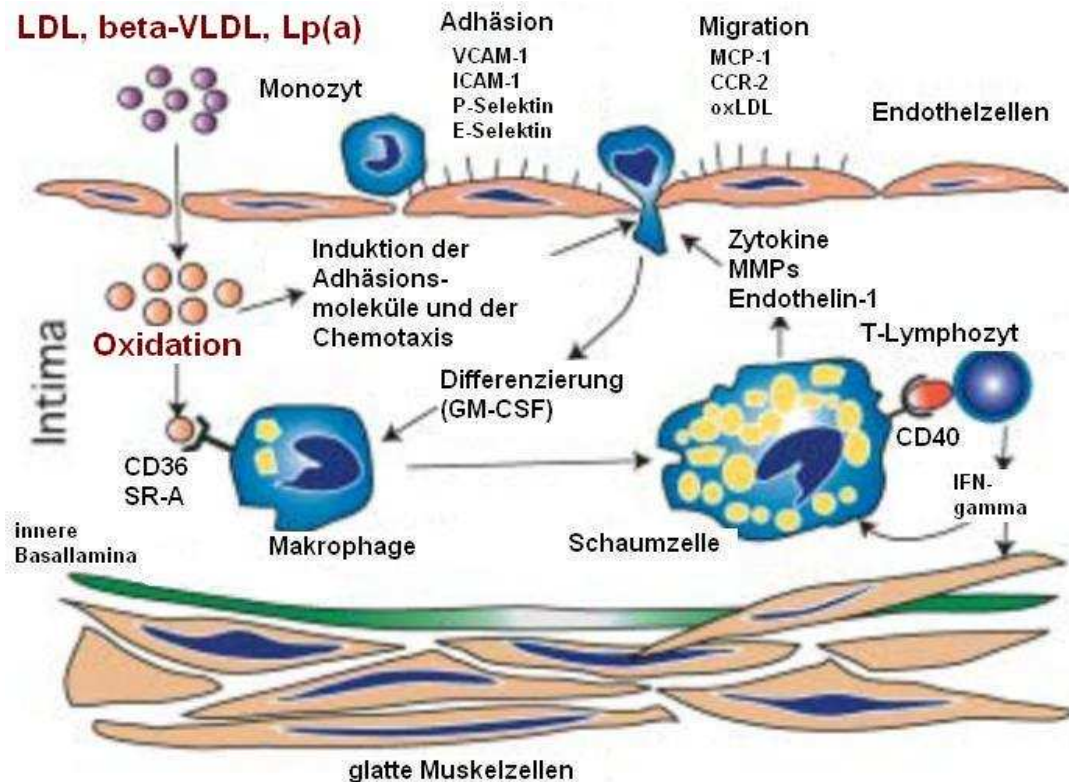


Abbildung 1  
**Schematische Darstellung der Atherogenese**<sup>43</sup>

Die Ablagerung von Lipiden und deren Oxidation führt zur Ausbildung von Adhäsionsmolekülen und Einwanderung von Leukozyten. Die Interaktion von entstehenden Schaumzellen, T-Lymphozyten und glatten Muskelzellen prägt die weitere Entwicklung der Läsion.

Entsprechend aktueller Erklärungsmodelle kommt der Hypercholesterinämie bei der Entstehung atheromatöser Läsionen die zentrale Rolle zu. Eine erhöhte Konzentration im Blut zieht eine erhöhte Ablagerungswahrscheinlichkeit des Lipids in der Gefäßwand nach sich,<sup>134</sup> wo chemische Modifikationen stattfinden, vor allem Oxidation von LDL-Cholesterin.<sup>30, 141</sup> Außerdem wird durch die erhöhte Plasmakonzentration von Cholesterin die Expression von sogenannten Adhäsionsmolekülen, wie vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)<sup>33</sup>, in arteriellen Endothelzellen verstärkt.<sup>79, 82</sup> In Folge dessen adhären Monozyten aus dem zirkulierenden Blut an das Endothel<sup>151</sup> und beginnen, angelockt von verschiedenen bei Hypercholesterinämie verstärkt produzierten Chemokinen und Wachstumsfaktoren,<sup>92, 117</sup> wie z.B. monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)<sup>32</sup>, in tiefere Gefäßwandschichten zu wandern. Im subintimalen Raum angelangt werden sie von oxidiertem LDL-Cholesterin (oxLDL) so stark in ihrer Beweglichkeit behindert,<sup>107</sup> dass sie nicht in die Zirkulation zurückkehren können



und stattdessen vor Ort zu arteriellen Gewebsmakrophagen differenzieren. Nun können sie sogenannte Scavenger-Rezeptoren ausbilden und nehmen ungebremst große Mengen chemisch modifizierten Cholesterins auf.<sup>26</sup> Mit der Verdauung der bar jeder Regulation phagozytierten Lipidmengen vollkommen überfordert lagern die Makrophagen das Cholesterin in Speichervakuolen ab und imponieren schließlich histopathologisch als sogenannte „Schaumzellen“.<sup>112, 113</sup> Zusammen mit ebenfalls einwandernden T-Lymphozyten bilden diese Schaumzellen die Frühform der atheromatösen Läsion, den fatty streak.<sup>116</sup> Die Einsprossung von Mediamyozyten in die Intima stellt den Übergang zur intermediären Läsion dar. Im Umfeld derartiger Gefäßwandläsionen kommt es häufig zum Wechsel des Phänotyps der glatten Muskelzelle hin zum synthetisch aktiven Typ, der Bindegewebe produzieren, Nachbarzellen über Zytokine stimulieren und Lipide aufnehmen kann.

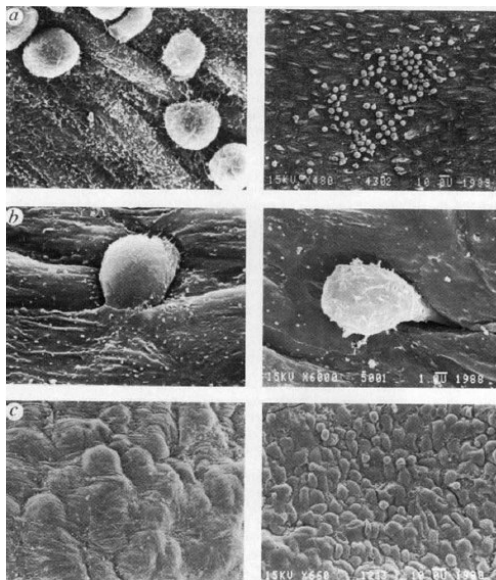


Abbildung 2  
**Elektronenmikroskopische Aufnahmen**<sup>116</sup>  
(linke Seite: Menschen; rechte Seite: Primaten)

- a: an das Endothel adhärierende Leukozyten
- b: das Endothel penetrierende Leukozyten
- c: Oberfläche eines fatty streak mit Konturveränderungen durch darunter liegende Makrophagen

Fortwährender Influx von Zellen und deren Proliferation führt zusammen mit der vermehrten Produktion von Bindegewebe zur Entwicklung der fortgeschrittenen Läsion, der fibrösen Plaque, auch Atherom genannt.<sup>41, 42, 116</sup> Diese setzt sich aus einem lipidhaltigen nekrotischen Kern und einer lumenseitig lokalisierten fibrösen Bedeckung zusammen. Der aus Lipiden und Zelltrümmern bestehende Kern entsteht durch den vermehrten Untergang von Schaumzellen und glatten Muskelzellen, die fibröse Kappe setzt sich aus glatten Muskelzellen und extrazellulärer Matrix zusammen. An der sogenannten Schulter des Atheroms befinden sich aktive Schaumzellen und T-Lymphozyten, die sein Schicksal zu bestimmen scheinen. Über die Produktion von Matrix-Metalloproteinasen, die da-

zu fähig sind die fibröse Decke zu zerstören, beeinflussen sie entscheidend die Plaque-Stabilität.<sup>43</sup>

Die stabile Plaque hat typischerweise einen kleinen Lipidkern und eine dicke fibromuskuläre Bedeckung, während die instabile Plaque meist über einen großen lipidreichen Kern und viele Entzündungszellen,<sup>53</sup> v.a. im Bereich der Schulter, verfügt und lediglich von einer dünnen Kappe bedeckt wird.<sup>34</sup> Instabile oder vulnerable Plaques stellen ein erhebliches Risiko dar. Sobald sie rupturieren und der thrombogene Kern mit gerinnungsfähigen Komponenten des Bluts in Kontakt kommt, kann es innerhalb kürzester Zeit zum Verschluss der betroffenen Arterie und Hypoxie im zu versorgenden Gebiet kommen.<sup>36</sup> Sie sind daher meist die Ursache für den plötzlichen Herztod nach Myokardinfarkt. Stabile Plaques hingegen wachsen langsam und verkleinern zunehmend das Lumen des Gefäßes. Sie können eine signifikante Strömungseinschränkung bedingen<sup>43</sup> und zu stabilen AP-Beschwerden, aber auch zur Okklusion des Gefäßes führen.

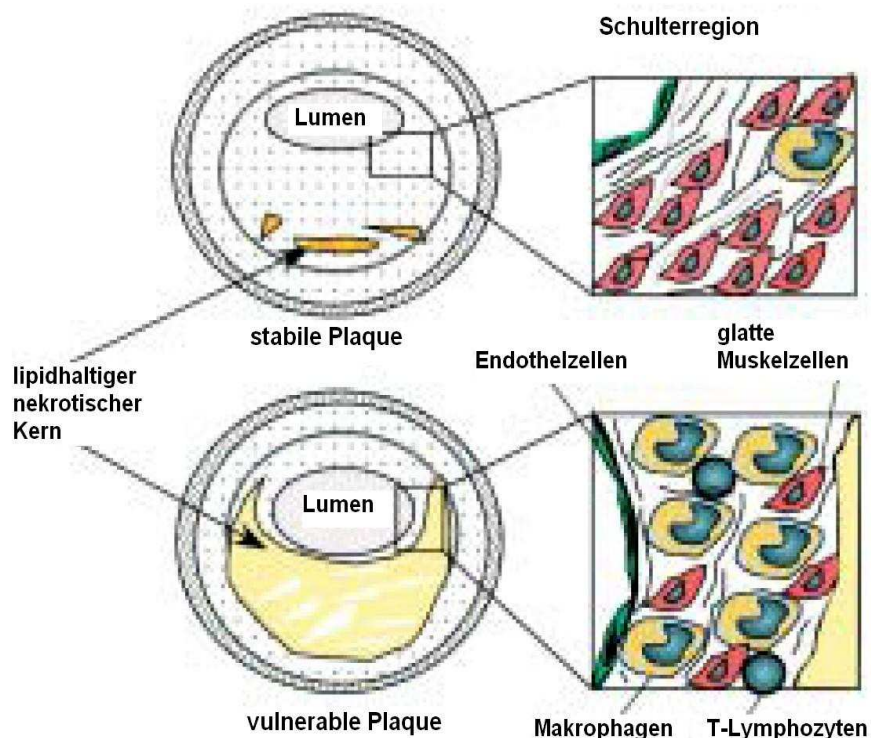


Abbildung 3

**Schematische Illustration der Unterschiede zwischen stabilen (oben) und instabilen (unten) Plaques<sup>43</sup>**

Der Ausschnitt zeigt die unterschiedliche Struktur der wichtigen Schulterregion der Plaques. Im oberen Bild dominieren glatte Muskelzellen (rot), im unteren Makrophagen (gelb-grün).

### 1.1.2 Ursachen erhöhter LDL-Plasmakonzentration

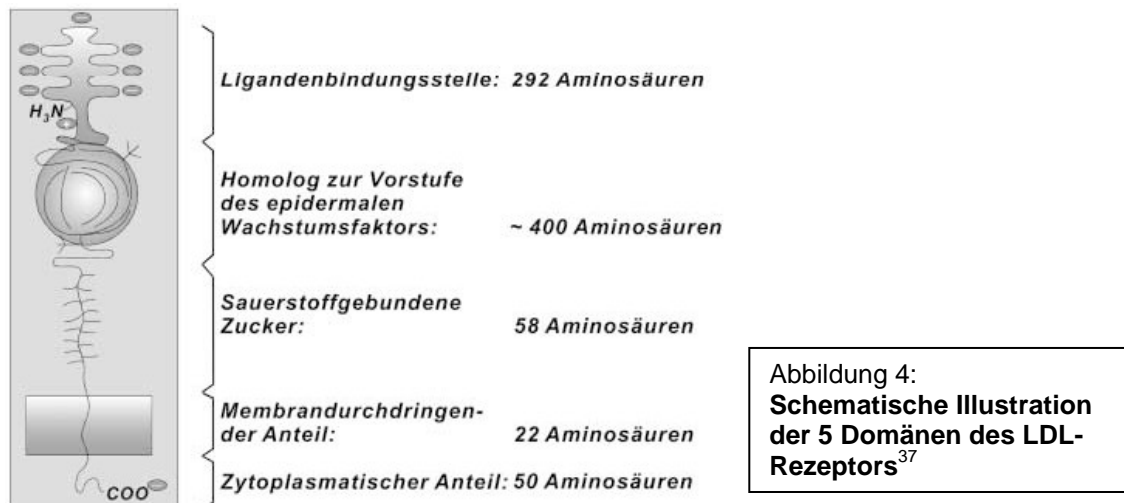
Die Regulation der Höhe der Lipoproteinspiegel obliegt genetischen (primären) als auch umweltbedingten (sekundären) Faktoren. Der bedeutendste Umweltfaktor ist die Ernährung. Weitere sekundäre Ursachen erhöhter LDL-Werte können Diabetes mellitus, Hypothyreoidismus, Morbus Cushing, nephrotisches Syndrom und die Verabreichung von Kortikosteroiden sein.<sup>66</sup> Als Ursachen primärer Hypercholesterinämie wurden bislang 5 genetische Defekte aufgedeckt, unter denen die familiäre Hypercholesterinämie mit einem Defekt des LDL-Rezeptor-Gens bei weitem am häufigsten auftritt. In der Allgemeinbevölkerung resultieren erhöhte LDL-Spiegel allerdings eher aus komplexen Interaktionen verschiedener Genorte mit vergleichsweise kleiner Auswirkung, auf deren Basis diätetische Störungen zur Entgleisung des LDL-Spiegels führen.

#### *Familiäre Hypercholesterinämie (FH)*

Von der homozygoten Form dieser Erkrankung (hoFH) betroffene Kinder lieferten vermutlich die ersten Hinweise für den Zusammenhang von hohen Cholesterinwerten und dem erhöhten Risiko an Atherosklerose zu erkranken. Diese Erbkrankheit hat eine Penetranz von beinahe 100% und ist charakterisiert durch eine deutlich erhöhte Plasmakonzentration von LDL-Cholesterin, die eine Ablagerung des Lipids in Form von Xanthomen und Atheromen nach sich zieht. Die verstärkte Plaquebildung wiederum führt zu verfrühter Entwicklung atherosklerotisch bedingter Erkrankungen.<sup>50</sup> Von diesem monogenetischen Defekt<sup>154</sup> betroffene Kinder müssen schon in jungen Jahren mit KHK kämpfen, ohne andere Risikofaktoren wie Hypertension oder Nikotinabusus aufzuweisen.<sup>136</sup> Hier muss der erhöhte LDL-Spiegel demnach die unmittelbare und hinreichende Ursache für die Entwicklung der Atherosklerose sein.<sup>139</sup>

Das kongeniale Forscherduo Michael S. Brown und Joseph L. Goldstein konnte Ende der 80er Jahre die Ursache der FH aufdecken, einen Defekt des LDL-Rezeptor-Gens.<sup>29, 49</sup> Sie beschrieben die physiologische Funktionsweise des LDL-Rezeptors wie folgt: Nach der Bindung von Apolipoprotein B-100 (Apo B-100) oder Apo E mittels der N-terminal gelegenen Domäne werden die Lipoproteine internalisiert und der Komplex aus Rezeptor und Ligand in

Lysosomen verbracht. Der anschließend in seine Ausgangsform zurückgefaltete Rezeptor kehrt zur Zelloberfläche zurück, das freie Cholesterin wird in das Zytoplasma entlassen und interagiert dort mit dem sterol response element binding protein (SREBP). Daraufhin wird die Transkription der Gene für den LDL-Rezeptor und für die entscheidenden Enzyme der Cholesterinsynthese (HMG-Synthase und HMG-CoA-Reduktase) gehemmt.<sup>28</sup>



Der Defekt des LDL-Rezeptors mit konsekutiv vermindertem Abbau und erhöhter endogener Cholesterinsynthese<sup>47</sup> verursacht eine erhöhte Anzahl und verlängerte Halbwertszeit der LDL-Partikel. Diese beträgt bei gesunden Menschen etwa 2,9 Tage, wohingegen sie bei Patienten mit heterozygoter FH (heFH) auf 4,7 und bei solchen mit hoFH sogar auf 6,6 Tage ansteigt.<sup>94</sup> Bei einem vollkommenen Defekt des Gens steigen die Cholesterinkonzentrationen auf 600 bis 1.200 mg/dl an. Diese homozygote Ausprägung der Krankheit tritt mit einer Häufigkeit von 1 Betroffenen unter 1.000.000 Menschen auf. Deutlich häufiger anzutreffen ist die mildere heterozygote Form mit Cholesterinwerten im Bereich von 300 bis 400 mg/dl. Sie ist eine der am weitesten verbreiteten Stoffwechselstörungen mit einer Häufigkeit von 1/500<sup>50</sup>. Der Zusammenhang mit erhöhtem koronarem Risiko wird besonders angesichts der folgenden Zahlen deutlich: Lediglich 20% der an heFH Erkrankten erreichen das 70. Lebensjahr<sup>97</sup> und Patienten mit hoFH sterben typischerweise an einem Myokardinfarkt bevor sie 30 Jahre alt werden.<sup>69</sup>

## **1.2 Therapie**

Eine Vielzahl großer Interventionsstudien erbrachte den Beleg für die Effektivität cholesterinsenkender Therapie hinsichtlich der Reduktion des kardiovaskulären Risikos, sowohl im primär- als auch im sekundärpräventiven Bereich. Einer Arbeit aus dem Jahr 1984 kommt dabei eine Art Vorreiterrolle zu.<sup>83, 84</sup> Sie bewies, dass bereits eine geringe Absenkung des Cholesterinspiegels um 9% die Anzahl tödlicher und nicht tödlicher KHK-Ereignisse signifikant reduzieren kann und gab somit den Anstoß für die Initiierung des bedeutenden National Cholesterol Education Program (NCEP) der National Institutes of Health (NIH). Die Richtlinien der Berichte des daraus entstandenen Adult Treatment Panel (ATP) dienen heute weltweit als Leitlinie für die optimale Lipidtherapie.

Vor der Entwicklung eines individuellen Therapieregimes steht immer eine möglichst exakte Risikostratifizierung.<sup>4</sup> Ziel dieser Einschätzung ist insbesondere stark gefährdete Patienten einer gezielten lipidsenkenden Behandlung zuzuführen und somit den Einsatz der Ressourcen zu optimieren.

In diesem Sinne soll zunächst ein Überblick über die Konzentrationen der Lipoproteine LDL und HDL sowie des Gesamtcholesterins gewonnen werden.

Tabelle 1: **Risikofaktoren außer erhöhtem LDL-Spiegel nach ATP III**

<b>positive Risikofaktoren</b>	
männliches Geschlecht	
Alter	Frauen > 55 Jahren
	Männer > 45 Jahren
positive Familienanamnese frühzeitiger KHK-Erkrankung bei Verwandten ersten Grades	Frauen < 65 Jahren
	Männer < 55 Jahren
aktueller Zigarettenkonsum	
Hypertonus oder Einnahme anti-hypertensiver Medikamente	> 140/90 mmHg
erniedrigter HDL-Spiegel	< 40 mg/dl
<b>negativer Risikofaktor</b>	
hoher HDL-Spiegel	> 59 mg/dl

Anschließend wird überprüft, ob bereits klinisch manifeste atherosklerotisch bedingte Gefäßerkrankungen vorliegen. Diese gelten ebenso wie eine Erkrankung an Diabetes mellitus als sogenannte Risiko-Äquivalente. Es folgt die Erfassung bedeutender Risikofaktoren außer erhöhter LDL-Konzentration (*Tabelle 1*), also exogener und endogener Einflüsse, die in statistisch signifikanter Weise mit der Entstehung von Atherosklerose assoziiert sind. Der

in manchen Aspekten deutlich werdende Altersunterschied der Geschlechter

rührt von der protektiven Wirkung des Östrogens her.<sup>80</sup> Außer den genannten für die Erstellung des Risikoprofils relevanten Risikofaktoren gelten eine erhöhte Konzentration von Fibrinogen und Lp(a)<sup>124</sup>, metabolisches Syndrom, Fettleibigkeit, körperliche Inaktivität sowie erhöhte Blut- und Plasmaviskosität ebenso als proatherogene Faktoren wie Hypertriglyzeridämie, Hyperhomocysteinämie und eine Infektion mit *Chlamydia pneumoniae*.

Ein HDL-Spiegel von mindestens 60 mg/dl gilt als negativer Risikofaktor. Liegt bei einem Probanden ein entsprechender Wert vor, darf ein ermittelter Risikofaktor aus dem Profil gestrichen werden.

Entsprechend der erhobenen Daten wird der Proband nun in eine Risikokategorie eingestuft und abhängig davon der Zielbereich für seine LDL-Konzentration festgelegt (*Tabelle 2*). Liegt sein tatsächlicher LDL-Spiegel oberhalb des Zielwerts, wird mit therapeutischer Intervention begonnen.

**Tabelle 2: LDL-Zielwert-Festlegung und Richtlinie zur Abschätzung des richtigen Zeitpunkts der Initiierung therapeutischer Intervention**

LDL-Zielwerte gemäß des individuellen Risikoprofils nach ATP III		LDL-Konzentration (mg/dl), die zur Einleitung von therapeutischer Intervention veranlasst	
Risikokategorie	LDL-Zielwert (mg/dl)	Umstellung der Lebensgewohnheiten	medikamentöse Therapie*
Vorliegen von KHK oder KHK-Äquivalent	< 100	> 99	>129
Existenz von mehr als 1 Risikofaktor ohne KHK	< 130	> 129	>159
Vorliegen von maximal 1 Risikofaktor ohne KHK	< 160	>159	>189

\* : Die Initiation der medikamentösen Therapie ist zusätzlich zu den Richtwerten der LDL-Plasmakonzentration abhängig von der Höhe des kalkulierten 10-Jahres-Risikos an KHK zu erkranken.

Wenngleich den Richtlinien des NCEP nach die Lipidsenkung das primäre therapeutische Ziel darstellt,<sup>145</sup> wird selbstverständlich versucht auch allen weiteren beeinflussbaren Störgrößen entgegenzuwirken. Dem besonderen Interesse dieser Arbeit folgend konzentriere ich mich im Nachstehenden auf die Korrektur der Hypercholesterinämie.

### 1.2.1 Medikamentöse Therapie

Bedeutende Studien im Bereich der medikamentösen Lipidtherapie wie z.B. die Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) mit 4.444 Teilnehmern<sup>122</sup>, der Cholesterol and Recurrent Events Trial (CARE) mit 4.159 Patienten<sup>120</sup> und die West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) mit 6.595 teilnehmenden Männern<sup>133</sup> ergaben zusammenfassend, dass mit Hilfe von Statinen (s.u.) der LDL-Spiegel um 26 bis 35% abzusenken ist. In Folge dieser Veränderungen berichten sie ebenso wie eine Reihe weiterer Arbeiten<sup>38, 55, 105, 110</sup> von einer Absenkung der koronaren Mortalität bei unveränderter Mortalität nichtkoronarer Ursache. Die vermehrte Anwendung von Statinen ist demnach eindeutig mit einer verbesserten kardiovaskulären Prognose assoziiert,<sup>5, 131, 155</sup> wenn die einzelnen Patienten auch in höchst unterschiedlichem Ausmaß von ihrer Einnahme profitieren. Angiographische Untersuchungen konnten zeigen, dass eine Absenkung des LDL-Werts um mindestens 45% Stillstand oder sogar Regression der atherosklerotischen Läsionen bewirken kann.<sup>7, 27, 118, 152</sup>

Heute stehen dem behandelnden Arzt fünf verschiedene Wirkstoffgruppen zur effektiven Reduktion erhöhter LDL-Spiegel zur Verfügung.

3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl-Coenzym-A-Reduktase-Inhibitoren (Statine) senken die endogene Cholesterinproduktion, indem sie das in der de-novo-Cholesterin-Synthese geschwindigkeitsbestimmende Enzym in seiner Tätigkeit hemmen.

Nicht resorbierbare Gallensäurenaustauschharze senken den LDL-C-Spiegel, indem sie die Rückresorption von Gallensäuren verhindern<sup>132</sup> und somit eine erhöhte Expression des LDL-Rezeptors auf Hepatozyten bewirken. Vergleichsweise häufig auftretende gastrointestinale Symptome<sup>87</sup> vermindern die Compliance vieler Patienten.<sup>153</sup>

Ezetemib ist ein potenter selektiver Inhibitor intestinaler Absorption sowohl biliären als auch diätetischen Cholesterins<sup>54, 74</sup> und bewirkt somit auch eine erhöhte Expression des LDL-Rezeptors in der Leber.<sup>39</sup> Es weist eine beeindruckende Synergie mit Statinen auf.<sup>35</sup>

Nikotinsäure (Vitamin B3) vermindert die Synthese und Freisetzung von VLDL aus der Leber, senkt die Konzentrationen von LDL, Lp(a) und der Triglyzeride ab und hebt den HDL-Spiegel an.

Clofibrinsäurederivate (Fibrate) finden auf Grund ihrer besonderen triglyzerid-senkenden Potenz<sup>44</sup> vor allem bei Hypertriglyzeridämie Anwendung.

Die einzelnen Medikamente haben neben der Absenkung der einzelnen Lipoproteinspiegel sekundäre, sogenannte pleiotrope Effekte, die sich ebenfalls positiv auf die Senkung des kardiovaskulären Risikos auswirken können, indem sie z.B. die Thrombogenität<sup>115</sup> und Viskosität des Blutes<sup>114</sup> senken.

Tabelle 3: **Vergleich der Effektivität verschiedener Therapieansätze zur Senkung des LDL-Spiegels**<sup>31</sup>

Wirkstoff	Dosierung (mg pro Tag)	erreichbare Reduktion (%)
Statin (Monotherapie)	10-80 *	27-55 *
Ezetemib (Monotherapie)	10	18
Ionenaustauscher (Monotherapie)	2.300-16.000	9-30
Statin (S) in Kombination mit Ezetemib (E)	S: beliebig, E: 10	+ 14-25 **
Statin (S) in Kombination mit Ionenaustauscher (I)	S: niedrig bis moderat, I: niedrig	+ 10-20 **

\*: abhängig vom angewandten Medikament

\*\*: zusätzliche Reduktion zu der durch das jeweilige Statin erreichbaren

Literatur: 8, 35, 39, 45, 52, 61, 62, 63, 64, 65, 88, 89, 91, 104, 111, 128

Werden die LDL-C-Zielwerte trotz maximaler konservativer Therapie nicht erreicht, muss die zusätzliche Verordnung der höchst effektiven Lipidapherese<sup>86</sup> als Therapiemöglichkeit der letzten Wahl erwogen werden. In Kombination mit konservativen Therapiealternativen kann die Lipidapherese eine Reduktion des LDL-Spiegels im Bereich von 70 bis 80% bewirken.<sup>10</sup> Für die Absenkung erhöhter Lp(a)-Werte gilt sie ohnehin als die einzig effektive Therapiemöglichkeit.



### 1.2.2 Lipidapherese

Als Therapieoption der letzten Wahl ist dieses extrakorporale Verfahren zur Blutreinigung erst nach dem Scheitern aller konservativen Versuche indiziert. Der sichere und wirkungsvolle Ablauf einer Apheresebehandlung setzt eine komplexe Gerätetechnologie und großlumige venöse Zugänge voraus. Sie kann daher ausschließlich in entsprechend ausgestatteten Einrichtungen durchgeführt werden, ist zeitaufwändig und kostspielig. Für die meisten Patienten ist der aus einer einzelnen Apheresebehandlung resultierende Nutzen zeitlich begrenzt, sodass sie in regelmäßigen Abständen wiederholt werden muss und als entscheidendes Element in einen langfristig angelegten Therapieplan integriert wird.<sup>11</sup>

#### **1.2.2.1 Indikation**

Ziel der Lipidapherese ist die Reduktion der Konzentration atherogener Lipoproteine im Blut hypercholesterinämischer Patienten. Im Rahmen der Primärprävention ist die Lipidapherese (LDL-Apherese) lediglich bei hoFH-Patienten mit LDL-Spiegeln jenseits von 600 mg/dl indiziert<sup>149</sup>. Bei allen anderen hypercholesterinämischen Patienten (LDL-Wert über 130 mg/dl<sup>126</sup>) findet die Lipidapherese erst als sekundärpräventive Maßnahme zur Reduktion des Risikos einer erneuten Atherosklerosemanifestation Anwendung.<sup>11</sup> Typischerweise handelt es sich dabei um Patienten mit heFH, deren LDL-C-Werte trotz maximaler konservativer Therapie nicht ausreichend gesenkt werden können. Mögliche Probleme bei der medikamentösen Therapie umfassen unzureichende Effektivität der Wirkstoffe, mangelnde Toleranz notwendiger Dosen und Kumulationsgefahr bei Niereninsuffizienz.<sup>10</sup>

Prinzipiell kann der LDL-Spiegel der Patienten mittels moderner Lipidaphereseverfahren in beliebigem Ausmaß reduziert werden, mit Ausnahme der von hoFH betroffenen Menschen. Die erreichbare Absenkung ist abhängig von der LDL-Konzentration am Behandlungsbeginn, der Häufigkeit der Apheresesitzungen, der individuellen Wiederanstiegskinetik der LDL-Konzentration, begleitender Medikation<sup>21</sup> und dem gewählten Aphereseverfahren.

Im Allgemeinen wird die Apheresebehandlung von allen Patienten gut vertragen, auch von Kindern<sup>70</sup> und Schwangeren<sup>78</sup>. Die Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen wie Hypotension oder Problemen im Bereich des venösen Zugangs ist gering, rund 96% der Behandlungen verlaufen unkompliziert.<sup>109</sup>

Adäquate Gefäßzugänge für die notwendigen Blutflüsse von 50 bis 100 ml/min stellen arteriovenöse Fisteln und Venen im Bereich der Ellenbeugen dar.

Kontraindikationen können den Bereich der Antikoagulation, allgemein mangelnde Toleranz eines Verfahrens mit extrakorporalem Kreislauf oder Bioinkompatibilität der benutzten Materialien beinhalten<sup>10</sup>.

Über den klassischen Indikationsbereich hinaus scheinen auch Patienten kurz vor und nach einer Angioplastie<sup>1</sup>, nach einer Herztransplantation<sup>101</sup>, mit Nierenerkrankungen wie nephrotischem Syndrom<sup>93</sup> oder diabetischer Nephropathie<sup>96</sup>, mit Hörsturz, insbesondere bei erhöhten Fibrinogenwerten<sup>142</sup>, und mit altersbedingter Maculadegeneration<sup>71</sup> von einer Behandlung mit LDL-Apherese zu profitieren.

#### **1.2.2.2 Vergleich verschiedener Verfahren**

Grundsätzlich lassen sich sechs verschiedene Verfahren zur Lipidapherese unterscheiden, die im Folgenden kurz hinsichtlich Effektivität und Selektivität der Elimination atherogener Lipoproteine sowie ihrer Biokompatibilität und Sicherheit verglichen werden.

Das technisch besonders einfache Verfahren des Plasmaaustausches beruht auf der Trennung des Plasmas von den korpuskulären Bestandteilen des Blutes<sup>147</sup>. Das Verfahren ist relativ kostengünstig und hocheffektiv<sup>25</sup>, spielt aber heute im klinischen Alltag auf Grund der fehlenden Selektivität bei der Behandlung von Hyperlipoproteinämie ebenso keine große Rolle mehr wie die mäßig selektive<sup>11</sup> LDL-Kaskadenfiltration<sup>3</sup>.

Die Verfahren der Plasmaadsorption zeichnen sich durch eine deutlich erhöhte Selektivität und gute Effektivität aus.<sup>9</sup> Ihre Funktionsweise basiert auf spezifi-

schen Wechselwirkungen zwischen dem Adsorbermaterial und der Struktur der zu adsorbierenden Lipoproteine.

Bei der Immunadsorption werden Adsorber mit auf Sepharosegel immobilisierten Anti-Apo-B-Antikörpern vom Schaf verwendet.<sup>76</sup>

Das Chemoadsorptionsverfahren beruht auf der elektrostatischen Wechselwirkung seines auf Zellulose fixierten polyanionenhaltigen Adsorbermaterials aus Dextransulfat mit der positiven Ladung des Apoproteins B auf pathogenen Lipoproteinen.<sup>6, 158</sup> Das aus Einwegmaterialien bestehende System hat sich als sicher, effektiv und hochselektiv erwiesen.<sup>12, 15</sup> Als Nachteil kann potentielle Ligandenleakage angeführt werden.<sup>11</sup> Ebenso wie andere Verfahren, die mit Adsorbern mit negativ geladener Oberfläche und einer Antikoagulation mit Heparin arbeiten, weist auch die Chemoadsorption mit Dextransulfat einen besonderen Nachteil auf: die gesteigerte Generation von Bradykinin. In hoher Konzentration kann es ernsthafte vor allem den Kreislauf betreffende Nebenwirkungen auslösen.<sup>125</sup> Da es durch das angiotensin converting enzyme (ACE) schnell degradiert wird, steigt die systemische Konzentration im Normalfall nicht übermäßig an und dürfen mit derartigen Verfahren behandelte Patienten keinesfalls gleichzeitig ACE-Hemmer einnehmen. Eine weitere Limitation stellt die Adsorption von Gerinnungsfaktoren dar, die die Koagulationsfähigkeit des Patienten so stark beeinträchtigen kann, dass die Behandlung nicht über einen gewissen Punkt hinaus weitergeführt werden kann.<sup>75</sup>

Die extrakorporale Heparin-induzierte LDL-Präzipitation (HELP) basiert auf einer hochselektiven Fällungsreaktion von LDL, Lp(a) und Fibrinogen in Anwesenheit von Heparin bei einem pH-Wert von 5,12. Mit HELP ist eine simultane Lipidapherese-Dialyse-Behandlung möglich.

Bosch und Kleophas führten 1996 das erste vollblutkompatible Verfahren zur Lipidapherese ein. Dabei handelte es sich um das erste System, das ohne den komplizierenden, kostspieligen<sup>10</sup> und geschwindigkeitsbeschränkenden Schritt der Plasmaseparation auskam.<sup>18, 19, 20</sup>

DALI (direct adsorption of lipoproteins) bedient sich ebenso wie die klassische Plasma-Chemoadsorption der elektrostatischen Wechselwirkung zwischen Polyanionen im Adsorber und den positiv geladenen Seitenresten des

Apoproteins B. Bei dem adsorbierenden Material handelt es sich um polyacrylatbeschichtete poröse Kügelchen aus Eupergit®. Sie selbst weisen einen Durchmesser von 150 bis 200 µm auf<sup>18</sup> und ihre Poren sind 100 bis 200 nm groß, sodass lediglich kleine Plasmaproteine in das schwammartige Innere der Kügelchen gelangen können, wo sich etwa 99% der Adsorberoberfläche befindet. Apo B-haltige Partikel werden auf Grund ihrer positiv geladenen Seitenreste an die negativ geladenen Polyacrylatliganden adsorbiert, während Moleküle wie Albumin unverändert durch die Kügelchen hindurchgeschwemmt werden. Sämtliche Komponenten des extrakorporalen Kreislaufs sind Einwegartikel und in der Handhabung einfach.

Auch bei diesem Verfahren kann die Gerinnungsfähigkeit des Patientenblutes beeinträchtigt werden<sup>129</sup>, die systemische Konzentration von Bradykinin ansteigen und die Verordnung von ACE-Hemmern ist kontraindiziert.<sup>22</sup> Unter den selten auftretenden unerwünschten Nebenwirkungen kommt den durch Hypokalzämie verursachten Effekten eine besondere Bedeutung zu, die durch eine optimale Dosierung der Citrat-Antikoagulation minimiert werden können.<sup>16</sup>

Tabelle 4 kann eine Gegenüberstellung der Akutreduktionen der beschriebenen Methoden entnommen werden. Bei derartigen Vergleichen ist allerdings stets zu beachten, dass Reduktionswerte immer im Zusammenhang mit dem Verhältnis von behandeltem Blutvolumen zu Patientenblutvolumen und der Berücksichtigung von Hämodilution im Zuge der Behandlung zu sehen sind.<sup>146</sup>

Tabelle 4: **Vergleich der akuten Lipidreduktionen bei verschiedenen Verfahren**<sup>10, 146</sup>

Verfahren	Anzahl der untersuchten Patienten	Akutreduktionen pro Behandlung (%)			Literatur
		LDL-C	Lp(a)	HDL-C	
Plasmaaustausch	k.A.	53-63	43	58-60	68
Kaskadenfiltration	k.A.	56	60	33	130
Immunadsorption	4.335	61,9	53,3	16,2	73, 100, 109, 125, 127
Chemoadsorption mit Dextransulfat	948	63,7	51,0	13,7	73, 100, 109, 125, 127
HELP	1.581	59,4	67,7	16,8	100, 109, 125
DALI	32	77	63	13	127

k.A.: keine Angaben

### 1.2.2.3 Interpherese-LDL-Cholesterin-Plasmakonzentration

Nach circa 60%iger Akutabsenkung der LDL-C-Plasmakonzentration durch eine Lipidapheresebehandlung erfolgt in der Zeitspanne bis zur nächsten Behandlung der Wiederanstieg der Konzentration entsprechend einer Kinetik erster Ordnung nach einer e-Funktion. Dadurch wird der therapeutische Nutzen der LDL-Apherese geschmälert und die Angabe des durchschnittlichen LDL-Spiegels verglichen mit der Bestimmung unter medikamentöser Therapie ungleich schwerer. Zu seiner näherungsweisen Berechnung dient *Gleichung 1*:

Gleichung 1: $C_{\text{mittl}} = C_{\text{nach letzt}} / 3 + (C_{\text{nach letzt}} - C_{\text{vor neu}}) \times 2 / 3$
---

$C_{\text{mittl}}$  steht hier für die mittlere Interpheresekonzentration,  $C_{\text{nach letzt}}$  für den Wert nach der letzten und  $C_{\text{vor neu}}$  für die Konzentration vor der nächsten Apheresebehandlung.

Die Berechnung ist erst nach Erreichen des steady state, der sich bei der Therapie mit LDL-Apherese etwa nach 1 bis 3 Monaten einstellt, sinnvoll. Als allgemeine Zielvorgabe für die Lipidapherese gilt ein mittlerer LDL-Wert von unter 100 mg/dl und die Differenz zwischen erreichter Durchschnittskonzentration und Zielwert determiniert die Behandlungsfrequenz. In schweren Fällen wird wöchentlich behandelt, zumeist jedoch im Abstand von zwei Wochen. Die wöchentliche Behandlung mit Lipidapherese kann den durchschnittlichen LDL-Spiegel um 60 bis 70% reduzieren, Medikamente ermöglichen eine Absenkung um weitere 10%<sup>10</sup>. Der Nutzen einer gleichzeitigen Behandlung mit LDL-Apherese und lipidsenkenden Medikamenten ist belegt.<sup>48, 98, 157</sup> Eine besonders bewährte Komedikation ist die Kombination aus einem hochdosierten Statin und Ezetemib.<sup>156</sup>

### 1.2.2.4 Klinische Auswirkungen der Therapie mit Lipidapherese

Neben der Absenkung von LDL und Lp(a) von über 60%, die unter adäquaten Rahmenbedingungen von jedem der beschriebenen Verfahren erreicht wird,<sup>72</sup> berichten verschiedene Autoren zudem von einer Absenkung der Konzentrationen von Gerinnungsfaktoren und Adhäsionsmolekülen<sup>40</sup> sowie der Plasmaviskosität und Erythrozytenaggregation<sup>24</sup>. Des Weiteren wurde eine Verbesserung der Versorgung der Gefäßwandzellen mit Nitroxid und eine begleitende Linde-

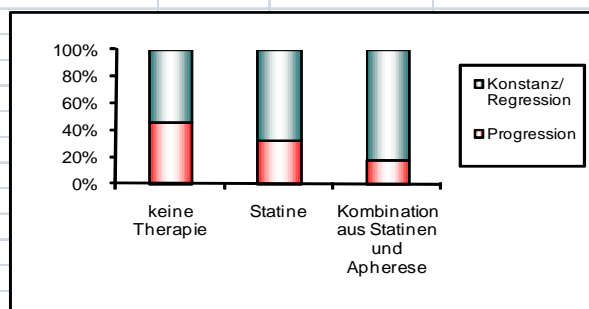
rung der endothelialen Dysfunktion<sup>143</sup> sowie eine Verbesserung der gestörten Vasomotion<sup>11</sup> beobachtet.

Einige Patienten beschreiben bereits nach zwei bis drei Behandlungen eine Besserung ihres Befindens, die wahrscheinlich auf einen allgemein verbesserten Blutfluss<sup>119, 143</sup> und insbesondere eine verbesserte Blutversorgung des Myokards zurückzuführen ist.<sup>2, 121</sup> Sie berichten von einer erhöhten Belastungstoleranz und seltener auftretenden Angina-Pectoris-Beschwerden.<sup>23</sup>

Nach einer Behandlungsdauer von etwa zwei Jahren kommt es zu einer Vergrößerung der Koronarreserve und einer Reduktion der koronaren Morbidität und Mortalität der Patienten.<sup>86</sup> Die bereits angeführten Veränderungen bewirken eine Verlangsamung der Progression von Koronarstenosen<sup>59, 144</sup>, eine Verkleinerung des von Plaques belegten Areals<sup>90</sup> sowie des kalzifizierten Plaquevolumens<sup>57</sup> und somit eine Stabilisierung der Plaques. *Tabelle 5* zeigt das eindrucksvolle Ergebnis einer Metaanalyse zur Plaqueentwicklung unter Apheresetherapie<sup>146</sup>. Zuvor waren prinzipiell ähnlich angelegte Studien zu höchst unterschiedlichen Ergebnissen gekommen.<sup>77, 148</sup> Eine mögliche Erklärung für die heterogenen Ergebnisse der früheren Arbeiten könnte in der Tatsache liegen, dass nicht überall die für das Wunschresultat einer jeden Atherosklerosetherapie – die Regression – erforderliche Reduktion des mittleren LDL-Spiegels von über 40% auf einen Zielwert von unter 100, besser noch unter 70 mg/dl<sup>52</sup> erreicht wurde.

Tabelle 5: **Ergebnis der Metaanalyse von 8 Regressionsstudien**<sup>623</sup>

Entwicklung der Gefäßstenosen	Therapieregime		
	keine Therapie	Statine	Kombination aus Statinen und Apherese
Progression	46%	33%	18%
Konstanz/Regression	54%	67%	82%



## **2 Ziel der Arbeit**

Im Vergleich der verfügbaren Verfahren zur LDL-Apherese wurde deutlich, dass der besondere Vorteil des bislang einzigen vollblutkompatiblen Systems, DALI, in dem deutlich vereinfachten Aufbau seines extrakorporalen Kreislaufs liegt. Der Einsatz eines Plasmaseparators für die Anwendung plasmabasierter Methoden kompliziert nicht nur das System, er geht auch mit einem größeren Zeitaufwand, einer aufwändigeren Ausbildung des zuständigen Pflegepersonals und der erhöhten Gefahr von Unverträglichkeit einher.

Der Firma Kaneka, Osaka, Japan, ist es nun gelungen ein weiteres Verfahren zur LDL-Hämoperfusion zu entwickeln (Liposorber DL-75), dessen Adsorberstruktur an der Idee der Plasma-Chemoadsorption mit Dextransulfat (Liposorber LA-15) orientiert ist. Ziel der Arbeit war die Charakterisierung dieser neuen Methode im Rahmen einer klinischen Pilotstudie an einem kleinen Kollektiv vorbehandelter LDL-Apherese-Patienten hinsichtlich ihrer Effektivität, Selektivität, Biokompatibilität und klinischen Verträglichkeit. Darüber hinaus erfolgte ein Vergleich mit dem bewährten DALI-System.

Zur Beurteilung der Effektivität wurden die Akutreduktionen der Lipoproteine LDL-Cholesterin und Lp(a) erfasst. Die Selektivität wurde über die Wiedergewinnung verschiedener Plasmaproteine, wie z.B. HDL-Cholesterin oder Albumin, beurteilt und zur Bewertung der Biokompatibilität wurden Zellaktivierungsparameter, die Konzentration des aktivierten Komplementfaktors 3 (C3a), die Generation von Thrombin-Antithrombin-Komplexen und Bradykinin sowie mögliche Veränderungen von Routinelaborparametern herangezogen. Die klinische Verträglichkeit wurde anhand auftretender Nebenwirkungen evaluiert.

## **3 Patienten und Methoden**

### **3.1 Studiendesign**

An dieser offenen prospektiven unkontrollierten klinischen Pilotstudie nahmen 5 hypercholesterinämische Patienten mit manifesten atherosklerotischen Folgeerkrankungen teil. Ihre Therapie vor Beginn der Studie beinhaltete bereits regelmäßige Behandlungen mit DALI-LDL-Apherese bei maximal tolerierter medikamentöser Lipidsenkung.

In einer 2 Behandlungen umfassenden Testphase wurde bei allen 5 Patienten die Entwicklung der zellulären Parameter des Bluts und weiterer klinischer Routineparameter während der Apheresebehandlungen untersucht. Dazu zählten neben den Lipoproteinkonzentrationen beispielsweise Gerinnungswerte, die Konzentrationen verschiedener Stoffwechselprodukte, wie z.B. Harnsäure, Nieren- und Leberparameter. Für diejenigen Patienten, deren Probebehandlungen ohne ernsten Zwischenfall verlaufen waren, folgten weitere 3 Behandlungen, in denen zusätzlich Parameter zur Beurteilung der Biokompatibilität erfasst wurden. Dabei diente zur Feststellung einer eventuellen Aktivierung des Komplementsystems die Messung von C3a, hinsichtlich des Gerinnungssystems wurde das Auftreten von Thrombin-Antithrombin-Komplexen überprüft. Leukozytenaktivierung wurde an einer Erhöhung der Elastasekonzentration festgemacht, erhöhte Spiegel von  $\beta$ -Thromboglobulin ( $\beta$ -TG) wurden als Hinweis auf Thrombozytenaktivierung verstanden und die Bildung von Bradykinin in Folge der Festphasenaktivierung von HMW-Kininogen wurde ebenfalls erfasst. Vor und nach der letzten Behandlung wurde ferner ein Profil der Gerinnungsfaktoren erstellt. Die klinische Verträglichkeit wurde anhand der Veränderung von Vitalparametern und des Auftretens unerwünschter Nebenwirkungen bewertet.

Das Ethikkomitee der Ludwig-Maximilians-Universität München genehmigte die Durchführung der Studie. Alle beteiligten Patienten gaben nach eingehender Aufklärung über das System, mögliche Wirkungen und Nebenwirkungen sowie Risiken und über das Wesen, die Bedeutung und Tragweite der klinischen Prü-



fung sowie die aus dem Versicherungsschutz resultierenden Forderungen, insbesondere hinsichtlich medizinischer Intervention außerhalb der Studie, eine schriftliche Einverständniserklärung ab.

Die freiwillige Teilnahme an der Studie konnte jederzeit und ohne Angabe von Gründen durch die Patienten beendet werden. Auch der Prüfarzt konnte die Studie für jeden Patienten abbrechen, wenn es zu Verletzungen des Studienprotokolls, dem Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen oder dem Eintreten initial nicht vorhandener Veränderungen, die zum primären Ausschluss geführt hätten, gekommen wäre.

Ein Arzt überwachte den ordnungsgemäßen Ablauf jeder Sitzung und im Verlauf einer jeden Behandlung wurden in regelmäßigen Abständen die Vitalparameter Herzfrequenz und arterieller Blutdruck bestimmt.

Durch die an den Patienten durchgeführten Maßnahmen der klinischen Prüfung eventuell verursachte Schäden an Leben oder Gesundheit waren durch eine Versicherung bei der Mitsui Sumimoto Insurance Co. Ltd., Osaka, Japan, abgedeckt.

Im Anschluss an die zur Beurteilung des Liposorbersystems durchgeführten Behandlungen wurden alle 5 Patienten ihrem Therapieplan entsprechend wieder mit DALI behandelt. Zu Vergleichszwecken wurden bei 2 zeitnah gelegenen Behandlungen auch die Veränderungen der klinischen Routineparameter unter DALI untersucht, die jeweilige Entwicklung der Lipoproteinkonzentrationen wurde bei insgesamt 5 folgenden DALI-Apheresen erfasst.

### **3.2 Patienten**

Zur Teilnahme an der Studie mussten die Patienten volljährig sein und bereits regelmäßig zur Therapie ihrer Hypercholesterinämie mit LDL-Apherese behandelt worden sein. *Tabelle 6* können die Ausschlusskriterien für die Rekrutierung der Teilnehmer im Vorfeld der Studie entnommen werden.

Tabelle 6: **Ausschlusskriterien:**

- Einnahme von ACE-Hemmern
- mangelnde Antikoagulierbarkeit (Hämophilie, schwere Ulcera im Gastrointestinaltrakt)
- größerer operativer Eingriff innerhalb der letzten 3 Monate vor Studienbeginn
- akute Herz-, Lungen-, Leber- oder Nierenerkrankung
- schwere Herzinsuffizienz, schwere Arrhythmie, akuter Apoplex, schwere nicht kontrollierbare Blutdruckschwankungen
- Überempfindlichkeit gegen Dextran, Heparin, Citrat oder Ethylenoxid
- akutes oder chronisches Nierenversagen
- Körpergewicht von weniger als 50 kg
- akuter oder chronischer Leberschaden
- Schwangerschaft oder Stillperiode
- schwere Schilddrüsenfunktionsstörung
- Teilnahme an einer anderen Studie während der letzten 4 Wochen vor der ersten Behandlung
- Tumorerkrankung oder Therapie mit Zytostatika
- dauerhafte Einnahme von Immunsuppressiva oder bekanntes Immundefektsyndrom
- Thrombozytenzahl von weniger als 60.000/ $\mu$ l
- Hb-Wert von weniger als 11 g/dl vor Beginn oder weniger als 8 g/dl während der Studie

Fünf Apheresepatienten mit heFH im Alter von 39 bis 66 Jahren erfüllten die Kriterien und erklärten sich zur Teilnahme an der Studie bereit. Alle Patienten waren bereits über Jahre regelmäßig mit DALI-LDL-Apherese behandelt worden und wurden für die Studie auf das Liposorber-DL-75-System umgestellt. Nach der initialen Testphase musste Patient 3 (*Tabelle 8*) auf Grund einer schwerwiegenden allergischen Reaktion ausgeschlossen werden. Auf dem Nachhauseweg nach der zweiten Behandlung hatte er Juckreiz, Schwindel und Angina-Pectoris-Beschwerden entwickelt und wurde zur Durchführung einer Koronarangiographie stationär aufgenommen. Die Untersuchung ergab keine Veränderung im Vergleich zu seinem 2 Jahre alten Vorbefund und der Patient konnte ohne weitere therapeutische Intervention das Krankenhaus verlassen.

Die anderen 4 Teilnehmer (*Tabelle 7*) konnten gemäß dem Studienplan 5 Mal behandelt werden. 3 von ihnen litten unter manifester KHK, Patientin 2 unter einer pAVK III. Grades nach Fontaine. Der durchschnittliche LDL-Spiegel der Gruppe lag vor Beginn der ersten Behandlung bei  $122 \pm 15$  g/dl. Drei Patienten wiesen zusätzlich erhöhte Lp(a)-Werte auf, im Mittel lagen diese bei  $147 \pm 101$  mg/dl.

Tabelle 7: **Demographische Daten der uneingeschränkt teilnehmenden Patienten**

Patienten-Code	Alter [Jahre]	Geschlecht	Körpergewicht [kg]	Größe [m]	PBV [L]	Diagnosen im Zusammenhang mit Atherosklerose	LDL-C vor der 1.Beh. [mg/dl]	Lp(a) vor der 1.Beh. [mg/dl]
F1 001	66	w	56,0	1,60	3,91	heterozygote FH; schwere 2- Gefäß- <b>KHK</b> (RCA, LAD)	116	48
F1 002	63	w	54,5	1,65	4,01	heterozygote FH; <b>pAVK</b> (Grad III); zerebrale Makro- und Mikroangiopathie; axillo- bifemorale, femoro- popliteale Bypass und A. carotis int.- patch-Angioplastie	103	250
F1 004	47	w	55,6	1,58	3,84	heterozygote FH; <b>KHK</b> ; Zustand nach Myokardinfarkt, RCA- Stenting und ICD-Implantation	135	142
F1 005	58	m	80,8	1,64	4,82	heterozygote FH; <b>KHK</b> ; Zustand nach Myokardinfarkt und Aneurysma; ischaemische Kardiomyopathie; schwere Stenosen der Zerebralarterien; LIMA-Bypass auf LAD und Stenting der abdominalen Aorta	133	13
MW	<b>59</b>		<b>61,7</b>	<b>1,62</b>	<b>4,15</b>		<b>122</b>	<b>147</b>
Stabw	8		12,7	0,03	0,46		15	101
n	4		4	4	4		4	3

PBV:	Patientenblutvolumen	LDL-C:	Low-Density Lipoprotein Cholesterin
Beh.:	Behandlung	Lp(a):	Lipoprotein (a)
w	weiblich	FH:	familiäre Hypercholesterinämie
m:	männlich	KHK:	koronare Herzkrankheit
ICD:	internal converter defibrillator	pAVK:	periphere arterielle Verschlusskrankheit

Tabelle 8: **Demographische Daten des nach der 2. Behandlung ausgeschlossenen Teilnehmers**

Patienten-Code	Alter [Jahre]	Geschlecht	Körpergewicht [kg]	Größe [m]	PBV [L]	Diagnosen im Zusammenhang mit Atherosklerose	LDL-C vor der 1.Beh.	Lp(a) vor der 1.Beh.
F1 003	39	m	120,5	1,87	6,88	heterozygote FH; schwere 3-Gefäß- <b>KHK</b> ; 4-Gefäß-Bypass (RCA, 1.DA, RCx, LAD)	202	79

Legende zur Erklärung der verwendeten Abkürzungen bitte Tabelle 7 zu entnehmen

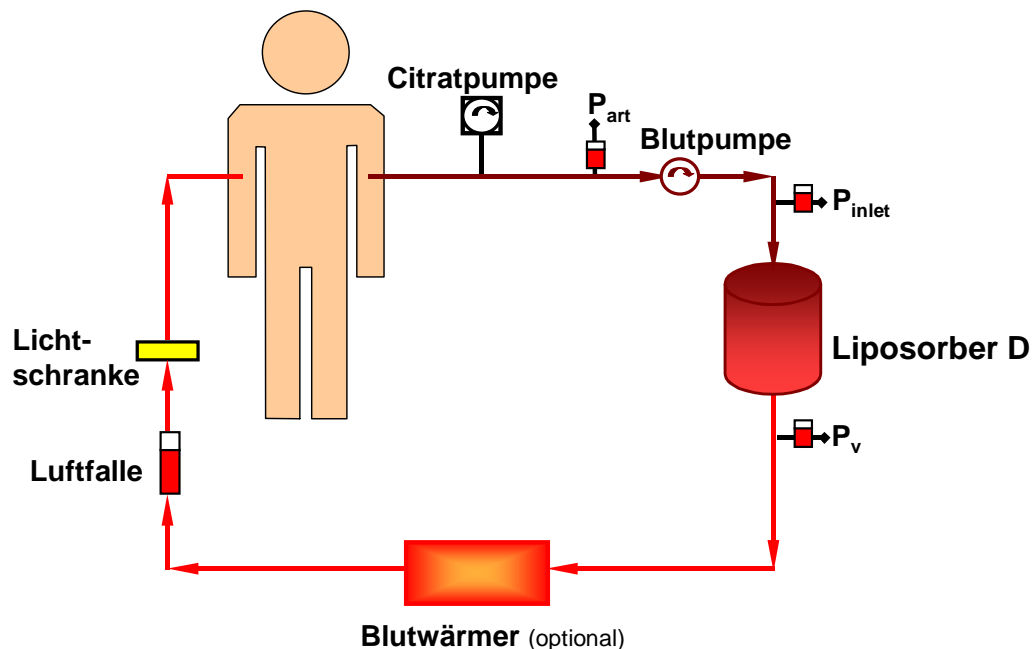
Tabelle 9 enthält Informationen über die aphereserelevante Komedikation der Patienten.

Tabelle 9: **Medikamentenplan der Patienten**

Patienten-Code	Wirkstoff	Dosierung	Einnahmeschema
F1 001	<b>Atorvastatin</b>	<b>20 mg</b>	<b>1-1-1</b>
	<b>Ezetemib</b>	<b>10 mg</b>	<b>1-0-0</b>
	Clopidogrel	75 mg	1-0-0
	Estradiol		1x wöchentlich
	Ossofortin		1-0-0
	Magnesiumbishydrogenaspartat		1-0-0
F1 002	<b>Atorvastatin</b>	<b>20 mg</b>	<b>0-0-1</b>
	Phenprocoumon		abh. von Quick-Wert
	Calcitriol	0,5 mg	1-0-0
	Ibandronsäure	1 mg	1x in 3 Monaten
	Magnesiumbishydrogenaspartat		0-0-1
	Calciumgluconat		1-0-0
	Eisen-Natrium-Gluconat-Komplex	3,2 ml	zu jeder Apheresebehandlung
F1 004	<b>Atorvastatin</b>	<b>40 mg</b>	<b>0-0-2</b>
	<b>Ezetemib</b>	<b>10 mg</b>	<b>1-0-0</b>
	Acetylsalicylsäure	100 mg	0-1-0
F1 005	<b>Atorvastatin</b>	<b>20 mg</b>	<b>1-1-1</b>
	<b>Ezetemib</b>	<b>10 mg</b>	<b>0-0-1</b>
	Clopidogrel	75 mg	0-1-0
	Magnesiumbishydrogenaspartat		2-2-2
	Eisen-Natrium-Gluconat-Komplex	3,2 ml	zu jeder Apheresebehandlung
<b><u>Medikamentenplan des ausgeschlossenen Teilnehmers</u></b>			
Patienten-Code	Wirkstoff	Dosierung	Einnahmeschema
F1 003	<b>Atorvastatin</b>	<b>40 mg</b>	<b>0-0-1</b>
	<b>Ezetemib</b>	<b>10 mg</b>	<b>0-0-1</b>
	Clopidogrel	75 mg	1-0-0
	Acetylsalicylsäure	100 mg	1-0-0
	Eisen-Natrium-Gluconat-Komplex	3,2 ml	1x wöchentlich und zu jeder Apheresebehandlung
	Metformin	850 mg	1-0-1

### **3.3 LDL-Apherese mit Liposorber D**

Die Behandlungen wurden mit der Apheresemaschine DX-21 der Firma Nikkiso-Medical GmbH, Hamburg, Deutschland, und der kommerziell erhältlichen Hard- und Software der Firma Kaneka Pharma Europe N.V., Wiesbaden, Deutschland, durchgeführt. Als Verbrauchsmaterial liefert die Firma Kaneka die Adsorbersäule Liposorber DL-75 und ein steriles Schlauchsystem. Der Aufbau des Systems kann der schematischen Illustration in *Abbildung 5* entnommen werden.



**Abbildung 5: Aufbau des LDL-Apherese-Systems mit Liposorber D**

Dem DALI-System gut vergleichbar wird auch hier das Blut mit Hilfe einer Blutpumpe entnommen und sofort mit Citrat versetzt. Nach der Passage durch den Adsorber wird es nach optionaler Erwärmung und Kontrolle auf Luftbläschen reinfundiert. An drei Messpunkten werden die Druckverhältnisse im System überwacht.

Die verwendete Adsorptionssäule hat einen Durchmesser von 71 mm, eine Länge von 190 mm und enthält 650 ml eines Gels aus Dextransulfat-Zellulose. Sie ist von einem durchsichtigen Kunststoffgehäuse umgeben und mit zwei Polyethylenterephthalat-Filtern mit einer Porengröße von rund 50 µm an beiden Enden ausgestattet, die einen Austritt des Gels aus dem Säuleninneren verhin-

dern. Das Füllvolumen der verwendeten Säule für Blut beläuft sich auf ca. 370 ml void volume.

Wie bei dem bewährten plasmabasierten Vorgängermodell Liposorber LA-15 fungieren auch hier Dextransulfatmoleküle, kovalent an eine Cellulosematrix gebunden, als Liganden. Die besondere Neuerung des Systems wird in der Struktur des adsorbierenden Materials deutlich. Es handelt sich um im Gel der Adsorbersäule enthaltene Zelluloseperlen mit einem Durchmesser von  $250 \pm 20 \mu\text{m}$ . Ebenso wie das beschriebene DALI-System basiert die Technik dieser Methode selektiver Hämo-perfusion auf den Prinzipien der Größenausschlusschromatographie und der elektrostatischen Interaktion zwischen polyanionenhaltigem Adsorbens und den positiv geladenen Seitenresten des Apolipoproteins B-100 auf atherogenen Lipoproteinen.

Vor jeder Behandlung wurde die Adsorbersäule zur sicheren Entfernung eventuell vorhandener Luftblasen aus dem Schlauchsystem und der vorgefüllten Adsorbersäule mit 1.700 ml einer Spül- und Priminglösung gespült. Es handelt sich dabei um eine physiologische Kochsalzlösung, der 10.000 internationale Einheiten (IE) Heparin beigemischt werden.

Das vorbereitete System wurde daraufhin an den Patienten angeschlossen und die Behandlung begonnen. Für den Blutzugang wurden antekubitale Venen oder vorbestehende AV-Fisteln gewählt.

Zur Antikoagulation diente die kontinuierliche Beimengung von Acidum Citricum Dextrose - formula A (ACD-A) am Anfang des zuführenden Schlauchsystems des extrakorporalen Kreislaufs (ECC). Zu Beginn der Behandlung wurde das Zumischungsverhältnis auf 1:20 bzw. 1:40 zum entnommenen Blut eingestellt und nach der Prozessierung von 1.000 ml Blut auf 1:40 bzw. 1:50 reduziert. Patientin 4 erhielt zudem vor den ersten vier Behandlungen jeweils 2.500 IE Heparin als Bolus injiziert. Als sie nach der vierten Behandlung jedoch eine moderate Nachblutung an der antekubitalen Punktionsstelle erlitten hatte, wurde die fünfte Behandlung ohne initiale Heparin-gabe durchgeführt. Die verminderte Antikoagulation ging mit keinerlei problematischen Folgeerscheinungen medizinischer oder technischer Natur einher.

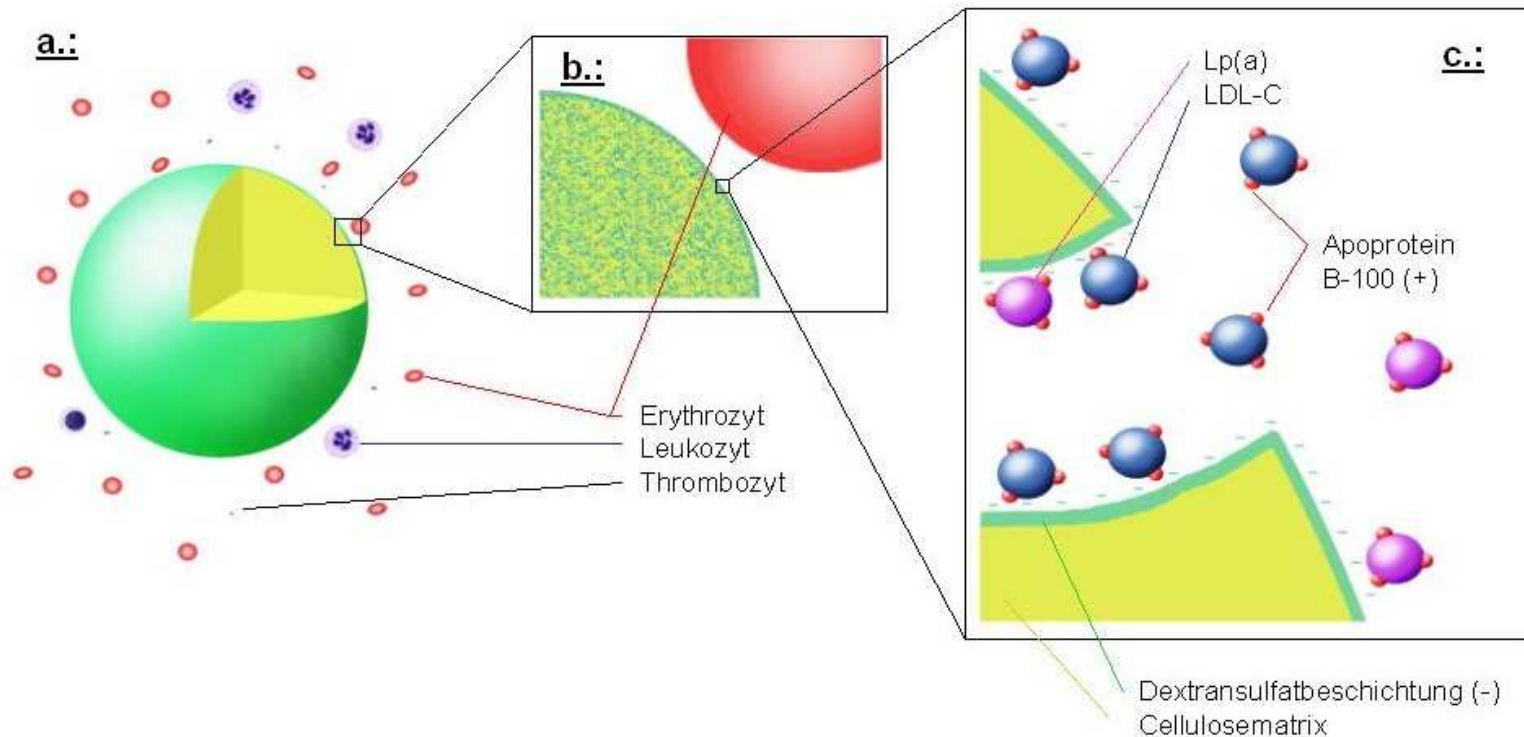


Abbildung 6: **Darstellung der Funktionsweise des Liposorber D**

**a – Übersicht:** Hier sind eine Adsorberperle und vorbeischwimmende Blutzellen abgebildet.

**b – Größenausschluss:** Bild (b) ist ein vergrößerter Ausschnitt aus (a) und zeigt im Querschnitt das schwammartige Innere der Perle sowie einen Erythrozyten. Hier wird das Prinzip der Größenausschlusschromatographie deutlich. Den Blutzellen ist es nicht möglich die rund 150 Nanometer großen Poren zu passieren. Die Dextransulfatbeschichtung ist in Grün gehalten, die Cellulosematrix in Gelb.

**c – elektrostatische Anziehung:** Im Teil c wird schließlich der eigentliche Adsorptionsvorgang durch elektrostatische Interaktion des polyanionenhaltigen Adsorbermaterials mit den positiv geladenen Seitenresten des auf atherogenen Lipoproteinen vorhandenen Apoproteins B-100 verdeutlicht. Lipoprotein(a)-Partikel sind lila dargestellt, LDL-C-Partikel blau. Die positiv bzw. negativ geladenen Seitenreste sind zur besseren Veranschaulichung übergroß gezeichnet.

Im Mittel wurde das 1,6fache des individuellen Blutvolumens der Patienten behandelt. Initial wurde die Blutflussgeschwindigkeit ( $Q_B$ ) für alle Patienten eher niedrig gehalten (ca. 40 ml/min), im Verlauf der Behandlungen gesteigert (ca. 65 ml/min) und dann konstant gehalten.

Am Ende der Behandlung wurde das im ECC befindliche Blut mit Hilfe der Blutpumpe und unter Verwendung von 850 ml Kochsalzlösung reinfundiert. Alle Einwegartikel des Systems wurden unter Einhaltung der entsprechenden Vorschriften entsorgt.

Zur Überprüfung der Druckverhältnisse im System während der Behandlungen dienten an drei Messpunkten angeschlossene Druckmonitore. Die erste Messung erfolgte vor der Blutpumpe und der gemessene Wert wurde unter  $P_{art}$  registriert. Eine auffällige Veränderung dieses Wertes deutet beispielsweise auf ein Ansaugen der Nadel an die Gefäßwand hin. Ein Anstieg des am Adsorbereinlass gemessenen  $P_{inlet}$  kann Hinweis auf unzureichende Antikoagulation und daraus resultierende Koagelbildung im Adsorber sein.<sup>13</sup> Die Überwachung des  $P_v$  dient der schnellen Erfassung einer eventuellen Diskonnektion des venösen Schenkels des ECC bzw. der Rücklaufnadel.

Zur Vermeidung von Luftinsufflation wurde das Blut vor der Reinfusion über eine Luftfalle mit Lichtschranke geleitet.

Bei den zum Vergleich durchgeführten DALI-Behandlungen wurden vergleichbar große Blutvolumina mit in ihrer Größe individuell angepassten Adsorbersäulen prozessiert. Patient 3 wurde beispielsweise mit einer 1.250 ml Gel enthaltenden DALI-Säule behandelt (*Tabellen 24, 26 und 27*).



### **3.4 Labormethoden**

Die Blutentnahme aus dem afferenten (zum Adsorber hinführenden) Blutzugang fand vor der Behandlung und am Ende der Behandlung vor der Reinfusion des extrakorporalen Volumens statt. Die Bestimmung der klinischen Routine- und Sicherheitsparameter mittels labortechnischer Standardverfahren erfolgte ebenso wie die Bestimmung der Konzentrationen der Gerinnungsfaktoren II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII und XIII im Institut für Klinische Chemie Großhadern, München.

Tabelle 10: **Zur Bestimmung der für die Auswertung der Studie relevanten Parameter angewandte labortechnische Methoden - 1**

<b>Parameter</b>	<b>Methode</b>
LDL-Cholesterin	immunologischer Trübungstest
Lp(a)	immunologischer Trübungstest
VLDL-Cholesterin	Berechnung
Gesamtcholesterin	CHOD-PAP
Triglyceride	GPO-PAP
HDL-Cholesterin	Immuninhibition
Quick	Reagenz: Neoplastin Plus; STA-R Gerinnungsanalyzer (Roche)
aPTT	Reagenz: STA-aPTT; STA-R Gerinnungsanalyzer (Roche)
Fibrinogen	Reagenz: STA-Fibrinogen; STA-R Gerinnungsanalyzer (Roche)
Gerinnungsfaktor II	Reagenz: STA-Neoplastin Plus und Mangelplasma (DADE-Behring); mit Einstufentestmethode
Gerinnungsfaktor V	Reagenz: STA-Neoplastin Plus und Mangelplasma (DADE-Behring); mit Einstufentestmethode
Gerinnungsfaktor VII	Reagenz: STA-Neoplastin Plus und Mangelplasma (DADE-Behring); mit Einstufentestmethode
Gerinnungsfaktor VIII	Reagenz: STA-aPTT und Mangelplasma (DADE-Behring); mit Einstufentestmethode
Gerinnungsfaktor IX	Reagenz: STA-aPTT und Mangelplasma (DADE-Behring); mit Einstufentestmethode
Gerinnungsfaktor X	Reagenz: STA-Neoplastin Plus und Mangelplasma (DADE-Behring); mit Einstufentestmethode
Gerinnungsfaktor XI	Reagenz: STA-aPTT und Mangelplasma (DADE-Behring); mit Einstufentestmethode
Gerinnungsfaktor XII	Reagenz: STA-aPTT und Mangelplasma (DADE-Behring); mit Einstufentestmethode
Gerinnungsfaktor XIII	Reagenz: Berichrom-FXIII; BCS-Gerinnungsanalyzer (DADE-Behring); mit enzymatischer Methode
Antithrombin III	Reagenz: STA-Antithrombin; STA-R Gerinnungsanalyzer; chromogene Substratmethode (Roche)
Natrium	ISE indirekt
Kalium	ISE indirekt
Calcium	Arsenazo III
anorgan. Phosphat	Molybdat
Magnesium	Xylidilblau

Tabelle 11: **Zur Bestimmung der für die Auswertung der Studie relevanten Parameter angewandte labortechnische Methoden - 2**

Parameter	Methode
Erythrozyten	Impedanzmessung
Hämoglobin	Cyanhämoglobinbestimmung
Hämatokrit	Berechnung
MCV	Impedanzmessung
MCH	Berechnung
MCHC	Berechnung
LDH	IFCC (Referenzmethode)
Haptoglobin	Immunnephelometrie (DADE-Behring)
Leukozyten	Impedanzmessung
Neutrophile Granulozyten	Differenzierung nach der VCS Technologie (mit Hilfe von Widerstandsmessung, Leitfähigkeitsmessung und Messung der Streulichteigenschaften der Zellen)
Eosinophile Granulozyten	Differenzierung nach der VCS Technologie (mit Hilfe von Widerstandsmessung, Leitfähigkeitsmessung und Messung der Streulichteigenschaften der Zellen)
Monozyten	Differenzierung nach der VCS Technologie (mit Hilfe von Widerstandsmessung, Leitfähigkeitsmessung und Messung der Streulichteigenschaften der Zellen)
Lymphozyten	Differenzierung nach der VCS Technologie (mit Hilfe von Widerstandsmessung, Leitfähigkeitsmessung und Messung der Streulichteigenschaften der Zellen)
Thrombozyten	Impedanzmessung
Eisen	Farbtest (TPTZ)
Transferrin	Immunologischer Trübungstest
Ferritin	Immunologischer Trübungstest
Gesamteiweiß	Biuret
Albumin	Bromcresolgrün
IgG	Immunologischer Trübungstest
IgA	Immunologischer Trübungstest
IgM	Immunologischer Trübungstest
Kreatinin	Jaffe kinetisch
Harnstoff	kinetischer UV-Test (Urease)
GPT	IFCC (Referenzmethode)
GOT	IFCC (Referenzmethode)
gamma-GT	IFCC (Referenzmethode)
Bilirubin	DPD
Harnsäure	Enzymatischer Farbtest
alpha-Amylase	IFCC (Referenzmethode) (EPS)
CK	IFCC (Referenzmethode)
alkalische Phosphatase	IFCC (Referenzmethode)
Glucose	Hk / G-6-P-DH
CRP	Immunologischer Trübungstest

Zudem erfolgte die Entnahme von Blutproben zur Bestimmung der Biokompatibilitätsparameter während der dritten bis fünften Behandlung vor dem Beginn der Behandlung, nach 500, 1.000 und 3.000 ml behandelten Blutvolumens und am Ende. Die Proben wurden vor und hinter dem Adsorber in eisgekühlte Spritzen entnommen, bei +4°C zentrifugiert und bis zur Bestimmung bei -70°C gelagert. Folgende Plasmakonzentrationen wurden über ELISA-Technik im Forschungslabor des Schwerpunkts Nephrologie, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Klinikum der Universität München-Großhadern, erfasst:  $\beta$ -TG mit Asserachrom  $\beta$ -TG, Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland, Elastase mit einem Verfahren der Immundiagnostik AG, Bensheim, Deutschland, TAT-Komplexe mit Enzygnost TAT micro, Dade Behring Marburg GmbH, Marburg, Deutschland, und die Konzentration von C3a mit C3a-des Arg, Progen Biotechnik GmbH, Heidelberg, Deutschland. Der Bradykininspiegel wurde mittels eines Doppelradioimmunoassay nach Shimamoto in der Abteilung für Klinische Chemie und Klinische Biochemie der Chirurgischen Klinik und Poliklinik Innenstadt der LMU München bestimmt.

Die Konzentration von ionisiertem Kalzium wurde ebenso wie Veränderungen des pH-Wertes und des Base Excess mit Hilfe eines ABL 555 Gaschecks der Firma Radiometer, Kopenhagen, Dänemark, erfasst.

## **4 Berechnungen und Statistik**

Prinzipiell dient zur Berechnung der Akutreduktion der Konzentration eines Plasma- oder Serumbestandteils *Gleichung 2*:

Gleichung 2:	$\text{Reduktion} = (c_{\text{vor}} - c_{\text{nach}}) / c_{\text{vor}}$
--------------	--

$c_{\text{vor}}$  steht hierbei für die Konzentration des jeweiligen Plasma- oder Serumbestandteils vor der Behandlung und  $c_{\text{nach}}$  für die nach der Behandlung.

Um die durch verschiedene Behandlungsmodalitäten verursachte Hämodilution zu berücksichtigen, muss jedoch der nach der Behandlung erhobene Wert entsprechend korrigiert werden. Als Anhaltspunkt für die erfolgte Hämodilution dient dabei die Veränderung des Hämatokrit (Hkt). Für die Korrektur der Konzentration von Plasmaeiweißen dient *Gleichung 3*, die Berichtigung der Zellzahlen wurde mit *Gleichung 4* vorgenommen.

Gleichung 3:	$c_{\text{nach kor}} = c_{\text{nach}} \times [\text{Hkt}_{\text{vor}} \times (1 - \text{Hkt}_{\text{nach}})] / [(1 - \text{Hkt}_{\text{vor}}) \times \text{Hkt}_{\text{nach}}]$
--------------	--

Gleichung 4:	$c_{\text{nach kor}} = c_{\text{nach}} \times \text{Hkt}_{\text{vor}} / \text{Hkt}_{\text{nach}}$
--------------	---

Hier steht  $c_{\text{nach kor}}$  für die korrigierte Konzentration des Parameters nach der Apheresebehandlung.  $\text{Hkt}_{\text{vor}}$  und  $\text{Hkt}_{\text{nach}}$  bezieht sich jeweils auf den vor und nach der Behandlung gemessenen Hämatokritwert.

Die korrigierte Reduktion lässt sich demnach mit *Gleichung 5* berechnen:

Gleichung 5:	$\text{Reduktion}_{\text{kor}} = (c_{\text{vor}} - c_{\text{nach kor}}) / c_{\text{vor}}$
--------------	---

Die Berechnung des individuellen Blutvolumens (BV) der Patienten erfolgte mit Hilfe der von Nadler entwickelten Formeln<sup>95</sup>, in die die Körpergröße (KGr) in Metern, das Körpergewicht (KGew) in Kilogramm und das Geschlecht des Patienten einfließen. Das Blutvolumen von Frauen lässt sich anhand von *Gleichung 6* bestimmen, *Gleichung 7* ermöglicht die Bestimmung bei Männern.

Gleichung 6:	$BV_{\text{♀}} = 0,3561 \times (\text{KGr})^3 + 0,03308 \times \text{KGew} + 0,1833$
Gleichung 7:	$BV_{\text{♂}} = 0,3669 \times (\text{KGr})^3 + 0,03219 \times \text{KGew} + 0,6041$

Die in Tabellen, Text oder Diagrammen abgebildeten Untersuchungsergebnisse werden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (MW  $\pm$  Stabw) angegeben.

Im Vergleich der beiden Verfahren konnte eine Überprüfung der Ergebnisse hinsichtlich ihrer Signifikanz auf Grund der geringen Größe des Patientenkollektivs nicht durchgeführt werden.

## **5 Ergebnisse**

Nachdem Patient 3 nach der Probephase von der Studie ausgeschlossen werden musste, flossen die Ergebnisse aus 20 Behandlungen mit Liposorber D an 4 Patienten in die Bewertung ein. Im Folgenden werden zunächst die Resultate der Untersuchung des Liposorber D-Systems und am Ende die zum Vergleich erhobenen Daten aus insgesamt 20 DALI-Behandlungen an denselben 4 Patienten dargestellt. Des Weiteren wird auf die Behandlungen des ausgeschlossenen Teilnehmers eingegangen.

### **5.1 Technische Aspekte**

Durchschnittlich wurden in einer Behandlung  $6,27 \pm 1,03$  Liter Blutvolumen behandelt, das entspricht  $164 \pm 21\%$  des Patientenblutvolumens. Im Mittel dauerte eine Behandlung weniger als 2 Stunden ( $109 \pm 15$  Minuten).

Das Antikoagulationsschema bestand aus einem optionalen initialen Heparinbolus und einer kontinuierlichen Beimischung von ACD-A direkt am Anfang des ECC. Lediglich Patientin 4 erhielt vor ihren ersten 4 Behandlungen einen Bolus mit 2.500 IE Heparin. Hinsichtlich der kontinuierlichen Citrat-Antikoagulation wurde bei Patient 5 ein Verhältnis von 1 Volumeneinheit ACD-A zu 40 Volumeneinheiten Blut am Behandlungsbeginn gewählt, das bei den letzten 3 Behandlungen auf 1/50 reduziert wurde, nachdem 1.000 ml Blutvolumen behandelt worden waren. Alle anderen Patienten, einschließlich der Phenprocoumon einnehmenden Patientin 2, wurden initial mit einer ACD-A-Ratio von 1/20 und später mit 1/40 behandelt.

Im Gegensatz zu den anderen Studienteilnehmern wurde bei Patientin 2 als Blutzugang eine vorbestehende AV-Fistel genutzt. Sie konnte daher mit höheren Blutflussgeschwindigkeiten ( $Q_B$ ) behandelt werden und zeigte abweichende Druckverhältnisse im ECC. Zu Beginn einer Behandlung belief sich die mittlere  $Q_B$  bezogen auf alle Patienten auf  $40 \pm 9$  ml/min. Nach einer halben Stunde konnte sie bei fast allen Teilnehmern bereits auf einen Wert über 60 ml/min gesteigert werden und lag am Ende durchschnittlich bei  $65 \pm 11$  ml/min.

Tabelle 12: **Behandlungsmodalitäten unter Liposorber D - 1**

Beh. Nr.	Pa-tient	Beh.	Ge-schlecht	Körperge-wicht [kg]	Größe [m]	PBV [L]	BV <sub>behandelt</sub> [L]	BV <sub>behandelt</sub> /PBV	Dauer [min]	Heparin-bolus [IE]	ACD-A Ratio anfangs	ACD-A Ratio > 1000ml BV <sub>behandelt</sub>
1	1	1	w	56,0	1,60	3,91	5,27	1,35	90	0	5,0%	2,5%
2	1	2	w	56,0	1,60	3,91	5,27	1,35	110	0	5,0%	2,5%
3	1	3	w	56,0	1,60	3,91	5,27	1,35	99	0	5,0%	2,5%
4	1	4	w	56,0	1,60	3,91	5,27	1,35	105	0	5,0%	2,5%
5	1	5	w	56,0	1,60	3,91	5,27	1,35	97	0	5,0%	2,5%
6	2	1	w	54,5	1,65	4,01	7,27	1,81	95	0	5,0%	2,5%
7	2	2	w	54,8	1,65	4,02	7,27	1,81	96	0	5,0%	2,5%
8	2	3	w	57,5	1,65	4,10	7,27	1,77	98	0	5,0%	2,5%
9	2	4	w	57,5	1,65	4,10	7,27	1,77	98	0	5,0%	2,5%
10	2	5	w	55,1	1,65	4,03	7,27	1,81	100	0	5,0%	2,5%
11	4	1	w	55,6	1,58	3,84	5,27	1,37	110	2500	5,0%	2,5%
12	4	2	w	55,7	1,58	3,84	5,27	1,37	115	2500	5,0%	2,5%
13	4	3	w	55,4	1,58	3,83	5,27	1,37	123	2500	5,0%	2,5%
14	4	4	w	53,9	1,58	3,79	5,27	1,39	110	2500	5,0%	2,5%
15	4	5	w	54,3	1,58	3,80	5,27	1,39	126	0	5,0%	2,5%
16	5	1	m	80,8	1,64	4,82	7,27	1,51	107	0	2,5%	2,5%
17	5	2	m	79,9	1,64	4,79	7,27	1,52	152	0	2,5%	2,5%
18	5	3	m	80,2	1,64	4,80	7,27	1,51	125	0	2,5%	2,0%
19	5	4	m	79,6	1,64	4,78	7,27	1,52	115	0	2,5%	2,0%
20	5	5	m	80,3	1,64	4,81	7,27	1,51	114	0	2,5%	2,0%
<b>MW</b>				<b>61,8</b>	<b>1,62</b>	<b>4,15</b>	<b>6,27</b>	<b>1,51</b>	<b>109</b>	<b>500</b>	<b>4,4%</b>	<b>2,4%</b>
Stabw				10,9	0,03	0,40	1,03	0,18	15	1026	1,1%	0,2%
n				20	20	20	20	20	20	20	20	20

Beh.: Behandlung

w: weiblich

m: männlich

BV: Blutvolumen

PBV: Patientenblutvolumen

ACD-A: Acidum Citricum Dextrose - formula A

IE: internationale Einheiten

Tabelle 13: **Behandlungsmodalitäten unter Liposorber D - 2**

				Q <sub>B</sub> [ml/ min]							
Beh. Nr.	Pa- tient	Beh.	Zugang	0min	15min	30min	60min	90min	120min	Ende	Änderung (15min/ Ende)
1	1	1	veno-- venös	40	50	60	60			60	20,0%
2	1	2		44	50	60	50	50		50	0,0%
3	1	3		50	50	60	60	60		60	20,0%
4	1	4		50	50	60	60	60		60	20,0%
5	1	5		40	50	60	60	60		60	20,0%
6	2	1	AV- Fistel	40	80	80	80			80	0,0%
7	2	2		42	80	80	80	80		80	0,0%
8	2	3		40	80	80	80	80		80	0,0%
9	2	4		60	80	80	80	80		80	0,0%
10	2	5		50	80	80	80	80		80	0,0%
11	4	1	veno-- venös	30	50	50	50	56		60	20,0%
12	4	2		40	40	50	50	50		50	25,0%
13	4	3		42	40	40	50	50	50	50	25,0%
14	4	4		36	36	40	60	60		60	66,7%
15	4	5		36	26	40	50	50	50	50	92,3%
16	5	1	veno-- venös	40	70	70	70	70		70	0,0%
17	5	2		20	40	46	48	48	60	60	50,0%
18	5	3		30	50	60	60	70	70	70	40,0%
19	5	4		36	60	60	70	70		70	16,7%
20	5	5		36	64	64	70	70		70	9,4%
MW				40	56	61	63	64	58	65	21,3%
Stabw				9	17	14	12	12	10	11	24,8%
n				20	20	20	20	18	4	20	20

Beh.: Behandlung

Q<sub>B</sub>: Blutflussgeschwindigkeit

Der am ersten Druckmonitor ablesbare Wert P<sub>art</sub> oder P<sub>w</sub> lag bei Patientin 2 (AV-Fistel) stets im positiven Bereich, zu Beginn der Behandlungen sogar über 40 mmHg, während er bei den anderen Studienteilnehmern fast immer negativ blieb. Über die 20 untersuchten Behandlungen ergab sich zu Beginn im Schnitt ein Wert von  $7 \pm 28$  mmHg, der zum nächsten Messzeitpunkt nach 15 Minuten bereits im negativen Bereich lag und sich bis zum Ende der Behandlungen auf  $-19 \pm 23$  mmHg einpendelte.

Der Einlassdruck am Adsorber P<sub>inlet</sub> stieg im Laufe einer Behandlung im Durchschnitt von  $41 \pm 5$  auf  $92 \pm 28$  mmHg an, der Durchschnittswert des venösen Drucks P<sub>v</sub> wuchs im Verlaufe der Behandlung von  $33 \pm 5$  auf  $57 \pm 22$  mmHg an. Zusätzlich wurde ein Druckgradient P<sub>a</sub> bestimmt, der sich aus der Differenz aus P<sub>inlet</sub> und P<sub>v</sub> ergibt. Bei einem mittleren Anfangsgradienten von  $8 \pm 4$  mmHg ergab sich am Ende der Behandlung ein Wert von  $36 \pm 8$  mmHg.



Tabelle 14: **Behandlungsmodalitäten unter Liposorber D - 3**

Beh. Nr.	Pa-tient	Beh.	Zugang	P <sub>W=art</sub> [mmHg]								P <sub>a</sub> [mmHg] (Gradient)							
				0min	15min	30min	60min	90min	120min	Ende	Änderung (15min/ Ende)	0min	15min	30min	60min	90min	120min	Ende	Änderung (15min/ Ende)
1	1	1	veno--venös	-14	-19	-29	-31			-37	94,7%	17	24	33	34			28	16,7%
2	1	2		-12	-15	-24	-18	-17		-18	20,0%	9	25	32	28	28		28	12,0%
3	1	3		-20	-14	-24	-25	-25		-26	85,7%	9	24	31	34	35		34	41,7%
4	1	4		-22	-21	-32	-32	-31		-32	52,4%	17	29	37	38	37		37	27,6%
5	1	5		21	-22	-33	-32	-32		-32	45,5%	7	26	33	34	34		34	30,8%
6	2	1	AV-Fistel	55	34	22	16			12	-64,7%	6	44	50	51			50	13,6%
7	2	2		43	13	0	0	2		2	-84,6%	10	46	49	48	48		48	4,3%
8	2	3		42	12	10	14	16		18	50,0%	11	44	47	47	48		48	9,1%
9	2	4		62	18	3	10	17		31	72,2%	3	39	40	40	39		24	-38,5%
10	2	5		45	19	23	19	21		23	21,1%	11	43	46	47	47		47	9,3%
11	4	1	veno--venös	-2	-36	-48	-26	-33		-37	2,8%	6	26	26	28	31		33	26,9%
12	4	2		-12	-27	-20	-20	-11		-13	-51,9%	6	19	27	27	28		28	47,4%
13	4	3		-18	-18	-37	-37	-28		-30	66,7%	9	21	19	30	29		29	38,1%
14	4	4		23	-16	10	-29	-32		-31	93,8%	4	11	16	29	28		28	154,5%
15	4	5		-20	-13	4	-69	-38	-34	-36	176,9%	7	10	22	27	27	27	27	170,0%
16	5	1	veno--venös	-8	-25	-25	-27	-27		-26	4,0%	7	35	37	38	38		38	8,6%
17	5	2		4	-12	-18	-29	-25	-36	-34	183,3%	5	20	29	31	29	37	36	80,0%
18	5	3		0	-7	-10	-19	-30	-26	-29	314,3%	7	28	36	38	43	43	43	53,6%
19	5	4		-20	-39	-45	-43	-44		-46	17,9%	7	29	32	37	38		37	27,6%
20	5	5		-2	-33	-40	-44	-41		-42	27,3%	8	36	41	44	43		42	16,7%
MW				7	-11	-16	-21	-20	-32	-19	56,4%	8	29	34	37	36	36	36	37,5%
Stabw				28	20	22	23	20	5	23	91,2%	4	11	10	8	7	8	8	48,8%
n				20	20	20	20	18	3	20	20	20	20	20	20	18	3	20	20

Beh.: Behandlung

P: Druck (W=art: arteriell; a: Einlass-venös)

Tabelle 15: **Behandlungsmodalitäten unter Liposorber D - 4**

				P <sub>inlet</sub> [mmHg]								P <sub>v</sub> [mmHg]							
Beh. Nr.	Pa-tient	Beh.	Zugang	0min	15min	30min	60min	90min	120min	Ende	Änderung (15min/ Ende)	0min	15min	30min	60min	90min	120min	Ende	Änderung (15min/ Ende)
1	1	1	veno--venös	41	72	78	77			64	-11,1%	24	48	44	59			36	-25,0%
2	1	2		48	66	80	71	70		70	6,1%	39	41	49	43	43		42	2,4%
3	1	3		47	72	86	89	88		87	20,8%	39	47	53	54	53		53	12,8%
4	1	4		39	71	85	87	86		85	19,7%	22	42	49	49	48		48	14,3%
5	1	5		40	66	81	83	82		82	24,2%	33	40	48	49	48		48	20,0%
6	2	1	AV-Fistel	45	143	149	141			138	-3,5%	37	100	96	92			88	-12,0%
7	2	2		47	132	122	121	125		125	-5,3%	37	87	73	73	79		77	-11,5%
8	2	3		42	125	129	132	133		130	4,0%	31	81	82	84	82		84	3,7%
9	2	4		33	124	111	117	122		92	-25,8%	33	84	72	77	84		70	-16,7%
10	2	5		45	131	143	139	141		142	8,4%	33	88	97	93	94		96	9,1%
11	4	1	veno--venös	42	57	59	60	65		70	22,8%	37	33	33	33	34		37	12,1%
12	4	2		39	44	57	60	61		61	38,6%	33	25	31	33	33		33	32,0%
13	4	3		28	52	32	81	66		67	28,8%	19	29	19	52	37		39	34,5%
14	4	4		37	33	49	83	77		76	130,3%	32	23	32	55	50		48	108,7%
15	4	5		38	28	50	72	63	62	63	125,0%	32	19	28	46	37	36	38	100,0%
16	5	1	veno--venös	43	69	73	71	70		70	1,4%	36	35	37	33	31		33	-5,7%
17	5	2		37	84	99	122	132	102	140	66,7%	32	64	70	91	102	66	105	64,1%
18	5	3		42	65	90	90	104	101	100	53,8%	34	38	54	53	61	57	58	52,6%
19	5	4		40	61	69	83	82		78	27,9%	33	32	37	47	45		42	31,3%
20	5	5		41	91	100	108	106		104	14,3%	34	55	60	65	63		62	12,7%
MW				41	79	87	94	93	88	92	27,4%	33	51	53	59	57	53	57	22,0%
Stabw				5	34	32	26	27	23	28	40,5%	5	25	22	20	22	15	22	36,0%
n				20	20	20	20	18	3	20	20	20	20	20	20	18	3	20	20

Beh.: Behandlung

P: Druck (v: venös)

Während der 20 Behandlungen traten keine ernsteren technischen Probleme auf, sowohl Adsorber als auch Apheresemaschine funktionierten einwandfrei und keine der Behandlungen musste auf Grund technischer Unregelmäßigkeiten abgebrochen werden. Eine Auflistung der durchwegs minder schweren Ereignisse kann der *Tabelle 16* entnommen werden.

Tabelle 16: **Technische Probleme unter Liposorber D**

Beh.-Nr.	Pa-tient	Beh.	Ereignis	bei [ml]	Grund	Gegenmaßnahme
1	1	1				
2	1	2				
3	1	3				
4	1	4	Stopp sofort nach dem Start, Pumpenalarm; weitere 7 Mal Pumpenstopp mit Luftdetektoralarm		Adsorber zum Zeitpunkt "0" nicht gänzlich gefüllt	Wechsel "Arterie/ Vene" nach 3min; nach 5min neue Vene punktiert
5	1	5				
6	2	1				
7	2	2	systolischer Blutdruckalarm	3000		
8	2	3				
9	2	4	Pumpenstopp	3750	Hypotension	Infusion von 20%igem Humanalbumin
10	2	5				
11	4	1				
12	4	2				
13	4	3	Pumpenstopp	370	bei Wechsel von "arteriellem und venösem Zugang" Klemme geschlossen - P <sub>v</sub> zu hoch	
14	4	4	erste 7 Minuten ständig durch LD1-Level-Alarm unterbrochen			
15	4	5				
16	5	1				
17	5	2				
18	5	3	"venöser" Blutdruckalarm - Pumpenstopp	370		
19	5	4				
20	5	5	große Luftblase am Adsorbereinlass; Drucksensorsensormembran P <sub>inlet</sub> nass			

**7/20 Behandlungen mit technischen Problemen (35%)**

Beh.: Behandlung

## **5.2 Akuteffekte der Apheresen -** **Laborchemische Ergebnisse**

### **5.2.1 Lipoproteinkonzentrationen** (Tabelle 18)

Durch eine Apheresebehandlung wurde die durchschnittliche Plasmakonzentration des LDL-Cholesterin (LDL-C) von  $120,5 \pm 13,4$  auf  $34,9 \pm 11,3$  mg/dl, also um  $71,4 \pm 7,0\%$  reduziert. Die Konzentration von Lp(a) wurde bei den drei Patienten mit erhöhten Ausgangswerten um  $73,0 \pm 3,3\%$  abgesenkt. Berücksichtigt man die Hämodilution, ergeben sich korrigierte Reduktionen in der Höhe von  $67,7 \pm 7,6\%$  für LDL-Cholesterin und  $69,2 \pm 3,8\%$  für Lp(a). Die VLDL-Cholesterin-Konzentration wurde hämatokritkorrigiert um  $61,9 \pm 20,4\%$  reduziert, die des Gesamtcholesterins um  $51,2 \pm 3,6\%$  und die der Triglyzeride im Plasma um  $63,6 \pm 13,6\%$ .

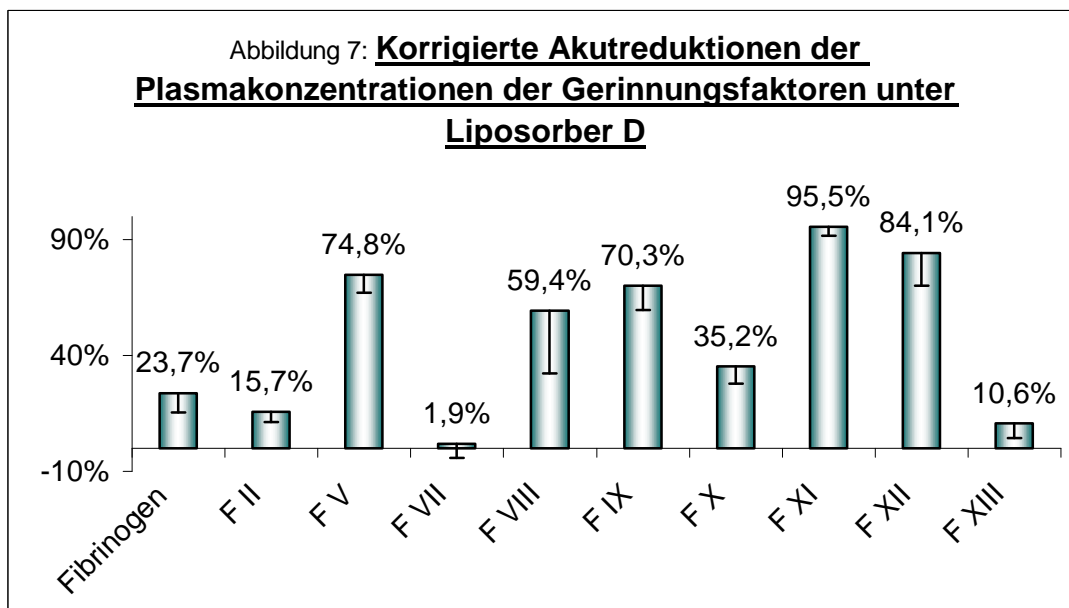
Die korrigierte Absenkung des kardioprotektiven HDL-Cholesterin (HDL-C) belief sich auf lediglich  $5,3 \pm 6,8\%$ .

### **5.2.2 Gerinnungsparameter, Elektrolyte und Säure-Basen-Haushalt** (Tabellen 17 und 18)

Der Quick-Wert fiel bei den 3 Patienten, die nicht unter dem Einfluss der Einnahme von Phenprocoumon standen, um  $38,6 \pm 9,7\%$  ab. Bei der marcumarisierten Patientin 2 wurde ein Abfall um  $46,8 \pm 2,8\%$  beobachtet. Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) wurde bei allen Patienten von einem durchschnittlichen Ausgangswert von  $35,3 \pm 5,7$  s auf über 180 Sekunden verlängert. Hinsichtlich der activated clotting time (ACT) wurde eine Verlängerung von  $153,9 \pm 18,4$  auf  $328,6 \pm 74,0$  Sekunden registriert, was einem Anstieg von  $113,3 \pm 43,0\%$  entspricht.

Die Konzentrationsänderung von Fibrinogen (Gerinnungsfaktor I) wurde bei allen 20 Behandlungen erfasst und belief sich nach Korrektur der „nach“-Werte auf durchschnittlich  $-23,7 \pm 8,2\%$ . Alle anderen Gerinnungsfaktoren wurden lediglich bei der letzten Behandlung abgenommen. Durch die Behandlung mit

Liposorber D wurden insbesondere die Konzentrationen der Gerinnungsfaktoren, die am Anfang der intrinsischen Kaskade stehen, abgesenkt. Die hämatokritkorrigierten Absenkungen wiesen folgende Werte auf: für Faktor XII  $84,1 \pm 13,9\%$ , Faktor XI  $95,5 \pm 3,9\%$ , Faktor IX  $70,3 \pm 10,7\%$  und Faktor VIII  $59,4 \pm 27,0\%$ . Der bei Aktivierung des extrinsischen Systems primär involvierte Faktor VII wies ebenso wenig nennenswerte korrigierte Reduktionen auf ( $1,9 \pm 6,2\%$ ) wie Faktor X ( $35,2 \pm 7,4\%$ ). Eine genaue Auflistung kann der *Tabelle 18* und *Abbildung 7* entnommen werden.



Für Antithrombin (AT) ergab sich eine durchschnittliche korrigierte Reduktion von  $19,1 \pm 4,8\%$ .

ACD-A komplexiert Kationen wie Kalzium und Magnesium. Die Reduktion des ionisierten Kalziums während der Apheresebehandlungen belief sich auf durchschnittlich  $15,3 \pm 3,8\%$ , die des Gesamtkalziums auf  $6,3 \pm 3,5\%$ . Magnesium wurde in deutlich geringerem Ausmaß abgesenkt ( $1,0 \pm 6,4\%$ ) und blieb ebenso wie Gesamtkalzium, Natrium und Kalium im Normalbereich.

Weder pH-Wert ( $0,3 \pm 0,3\%$  Anstieg) noch Base Excess (Reduktion von  $2,3 \pm 1,8$  auf  $1,9 \pm 2,1$  mmol/l) erfuhren während der Behandlungen schwerwiegende Veränderungen (*Tabelle 17*).

Tabelle 17: **Säure/Basen-Haushalt und ionisiertes Kalzium unter Liposorber D**

Beh. Nr.	Pa- tient	Beh.	Base Excess [mmol/L]				pH				ionisiertes Ca [mmol/L]			
			vor	nach 50%	nach	Änderung (vor/nach)	vor	nach 50%	nach	Änderung (vor/nach)	vor	nach 50%	nach	Änderung (vor/nach)
1	1	1	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
2	1	2	n.b.	n.b.	1,7	n.b.	n.b.	n.b.	7,366	n.b.	n.b.	n.b.	1,04	n.b.
3	1	3	2,6	n.b.	1,6	-38,5%	7,377	n.b.	7,358	-0,3%	1,16	n.b.	1,03	-11,2%
4	1	4	1,4	0,2	1,2	-14,3%	7,376	7,343	7,382	0,1%	1,20	0,99	1,06	-11,7%
5	1	5	2,7	1,4	1,8	-33,3%	7,384	7,349	7,375	-0,1%	1,16	1,04	1,05	-9,5%
6	2	1	3,8	n.b.	6,0	57,9%	7,449	n.b.	7,454	0,1%	1,19	n.b.	1,00	-16,0%
7	2	2	4,4	n.b.	4,8	9,1%	7,433	n.b.	7,445	0,2%	1,22	n.b.	0,99	-18,9%
8	2	3	4,9	n.b.	5,9	20,4%	7,411	n.b.	7,450	0,5%	1,23	n.b.	0,99	-19,5%
9	2	4	3,7	2,5	2,5	-32,4%	7,431	7,432	7,432	0,0%	1,18	0,97	0,97	-17,8%
10	2	5	4,3	1,8	4,6	7,0%	7,438	7,412	7,445	0,1%	1,19	0,95	0,98	-17,6%
11	4	1	3,6	0,7	2,2	-38,9%	7,375	7,415	7,423	0,7%	1,26	0,96	1,00	-20,6%
12	4	2	2,0	0,6	2,1	5,0%	7,344	7,407	7,415	1,0%	1,24	1,02	1,05	-15,3%
13	4	3	2,6	1,2	1,2	-53,8%	7,390	7,429	7,435	0,6%	1,27	1,03	1,03	-18,9%
14	4	4	1,7	-0,8	-0,3	-117,6%	7,375	7,395	7,407	0,4%	1,23	0,98	0,97	-21,1%
15	4	5	2,1	-0,3	1,0	-52,4%	7,374	7,378	7,412	0,5%	1,19	1,04	0,99	-16,8%
16	5	1	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	7,408	7,407	7,421	0,2%	1,25	1,09	1,10	-12,0%
17	5	2	-0,1	-1,8	-0,8	700,0%	7,376	7,388	7,407	0,4%	1,22	1,06	1,06	-13,1%
18	5	3	0,9	-1,8	0,5	-44,4%	7,418	7,394	7,422	0,1%	1,21	1,07	1,05	-13,2%
19	5	4	-0,9	-2,6	-1,0	11,1%	7,406	7,404	7,404	0,0%	1,22	1,04	1,07	-12,3%
20	5	5	-0,7	-2,2	-0,3	-57,1%	7,385	7,373	7,399	0,2%	1,23	1,10	1,11	-9,8%
			<b>2,3</b>	<b>-0,1</b>	<b>1,9</b>	<b>19,3%</b>	<b>7,397</b>	<b>7,395</b>	<b>7,413</b>	<b>0,3%</b>	<b>1,21</b>	<b>1,02</b>	<b>1,03</b>	<b>-15,3%</b>
			1,8	1,6	2,1	179,9%	0,028	0,027	0,028	0,3%	0,03	0,05	0,04	3,8%
			17	13	18	17	18	14	19	18	18	14	19	18

Beh. Behandlung  
n.b.: nicht bestimmt

### 5.2.3 Zelluläre Parameter und Eisenhaushalt (Tabelle 19)

Hinsichtlich der Erythrozytenkonzentration ergab sich eine unwesentliche korrigierte Absenkung um durchschnittlich  $0,1 \pm 0,7\%$ , der Hb-Wert blieb ebenfalls annähernd konstant ( $0,1 \pm 1,2\%$  Anstieg). Der zur Quantifizierung der Hämodilution herangezogene Hämatokrit wurde durch eine Behandlung um durchschnittlich  $7,6 \pm 2,8\%$  abgesenkt. Die der Charakterisierung der Erythrozyten dienenden Parameter MCV, MCH und MCHC blieben praktisch unverändert und es traten keine Zeichen von Hämolyse auf. Weder ein Anstieg der LDH-Konzentration ( $-4,4 \pm 19,9\%$ , hämatokritkorrigiert) noch eine deutliche korrigierte Reduktion des  $\alpha 2$ -Haptoglobulin-Werts ( $14,7 \pm 8,3\%$ ) oder eine rötliche Verfärbung der zentrifugierten Blutproben wurde registriert.

Die korrigierte Anzahl der weißen Blutkörperchen sank um  $14,3 \pm 12,0\%$  und im Differentialblutbild ergaben sich folgende Alterationen (in Klammern die korrigierte Konzentrationsveränderung): Die Anzahl der neutrophilen ( $+8,6 \pm 15,8\%$ )

und eosinophilen Granulozyten ( $+19,2 \pm 60,5\%$ ) sowie der Lymphozyten ( $+20,7 \pm 32,0\%$ ) nahm zu, während die Monozytenkonzentration ( $-25,2 \pm 27,9\%$ ) abgesenkt wurde.

Die Thrombozytenkonzentration wurde kaum beeinflusst, es ergab sich eine korrigierte Reduktion um  $5,0 \pm 5,0\%$ .

Das für die Erythrozytenproduktion unerlässliche Spurenelement Eisen wurde durch eine Behandlung um durchschnittlich  $18,9 \pm 17,2\%$  abgesenkt. Die korrigierten Veränderungen von Transferrin und Ferritin beliefen sich auf  $-6,8 \pm 4,7\%$  bzw.  $+4,9 \pm 16,8\%$ .

#### 5.2.4 Immunglobuline und Eiweißhaushalt (Tabelle 19)

Die Konzentrationen von Immunglobulin G (IgG), IgA als auch IgM erfuhren keine erheblichen Reduktionen. Nach Korrektur der nach der Behandlung bestimmten Werte ergab sich eine durchschnittliche Absenkung um  $13,4 \pm 4,2\%$  für IgG,  $9,6 \pm 4,9\%$  für IgA und  $8,5 \pm 5,2\%$  für IgM.

Auch die korrigierte Veränderung der Gesamteiweißkonzentration war gering, sie lag bei  $-9,5 \pm 3,9\%$ , die Reduktion der Albuminkonzentration bei  $6,3 \pm 5,0\%$ .

#### 5.2.5 Organspezifische Enzyme und Stoffwechselmetabolite (Tabelle 19)

Die durchschnittliche Kreatininkonzentration fiel um  $9,1 \pm 4,6\%$  ab, der Harnstoffspiegel um  $4,1 \pm 6,4\%$ .

Die Konzentrationen der leberspezifischen Transaminasen blieben praktisch unverändert, die der  $\gamma$ -Glutamyltranspeptidase ( $\gamma$ -GT) sank von  $40,2 \pm 28,1$  auf  $34,3 \pm 23,8$  U/l ab. Die unkorrigierten Gesamtbilirubinwerte zeigten eine Reduktion von  $8,4 \pm 20,7\%$ .

Der Harnsäurespiegel fiel um  $7,7 \pm 3,2\%$  ab, während die korrigierten Konzentrationen der  $\alpha$ -Amylase, Creatinkinase (CK-gesamt) und der alkalischen Phosphatase (AP) auf etwa 90% ihrer Ausgangswerte reduziert wurden.

Die durchschnittliche Glucosekonzentration im Serum stieg während der Behandlung der nicht nüchternen Patienten signifikant von  $98,2 \pm 9,5$  auf  $125,7 \pm 9,9$  mg/dl an.

Tabelle 18: **Lipoproteine, Gerinnungsparameter und Elektrolyte unter Liposorber D**

Parameter	vor	+/-	nach	+/-	Reduktion		
					MW*	Stabw	n
LDL Cholesterin [mg/dl]	120,50	13,44	34,90	11,29	71,4%	7,0%	20
LDL Cholesterin korr. [mg/dl]	120,50	13,44	39,47	12,53	67,7%	7,6%	20
Lp(a) [mg/dl]	104,25	82,29	27,80	19,89	73,0%	3,3%	15
Lp(a) korr. [mg/dl]	104,25	82,29	32,09	23,43	69,2%	3,8%	15
VLDL Cholesterin [mg/dl]	23,30	16,25	7,90	6,53	66,2%	18,2%	20
VLDL Cholesterin korr. [mg/dl]	23,30	16,25	8,85	7,25	61,9%	20,4%	20
Cholesterin gesamt [mg/dl]	195,35	16,29	84,15	10,23	57,0%	3,0%	20
Cholesterin gesamt korr. [mg/dl]	195,35	16,29	95,40	12,08	51,2%	3,6%	20
Triglyceride [mg/dl]	142,95	96,37	54,25	59,34	67,9%	12,2%	20
Triglyceride korr. [mg/dl]	142,95	96,37	60,86	66,35	63,6%	13,6%	20
HDL Cholesterin [mg/dl]	51,55	15,31	42,65	11,79	16,3%	6,6%	20
HDL Cholesterin korr. [mg/dl]	51,55	15,31	48,51	14,05	5,3%	6,8%	20
Quick [%]	79,50	23,82	48,20	18,89	40,7%	9,1%	20
aPTT [sec]	35,30	5,69	180,00	0,00	-420,2%	68,2%	20
ACT [sec]	153,94	18,43	328,56	74,04	-113,3%	43,0%	18
Fibrinogen (n. Clauss) [mg/dl]	301,90	38,38	203,75	37,29	32,7%	6,7%	20
Fibrinogen (n. Clauss) korr. [mg/dl]	301,90	38,38	231,35	44,78	23,7%	8,2%	20
Factor II korr. [%]	0,74	0,33	0,63	0,28	15,7%	4,2%	4
Factor V korr. [%]	1,03	0,12	0,26	0,09	74,8%	7,6%	4
Factor VII korr. [%]	0,83	0,41	0,83	0,45	1,9%	6,2%	4
Factor VIII korr. [%]	1,31	0,32	0,53	0,32	59,4%	27,0%	4
Factor IX korr. [%]	0,78	0,25	0,25	0,13	70,3%	10,7%	4
Factor X korr. [%]	0,73	0,38	0,49	0,28	35,2%	7,4%	4
Factor XI korr. [%]	0,95	0,12	0,04	0,04	95,5%	3,9%	4
Factor XII korr. [%]	0,98	0,39	0,20	0,20	84,1%	13,9%	4
Factor XIII korr. [%]	0,93	0,20	0,83	0,17	10,6%	6,1%	4
Antithrombin korr. [%]	100,25	7,81	81,24	7,78	19,1%	4,8%	19
Natrium [mmol/l]	139,35	1,66	141,00	2,18	-1,2%	1,2%	20
Kalium [mmol/l]	4,17	0,24	3,99	0,39	4,2%	6,9%	20
Calcium [mmol/l]	2,43	0,09	2,27	0,08	6,3%	3,5%	20
anorganisches Phosphat [mg/dl]	3,30	0,57	2,86	0,30	11,6%	13,2%	20
Magnesium [mmol/l]	0,76	0,06	0,75	0,07	1,0%	6,4%	20

korr.: hinsichtlich Hämodilution korrigiert

\*: negatives Vorzeichen bedeutet prozentualen Anstieg



Tabelle 19: **Zelluläre Parameter, Eisenparameter, Eiweißhaushalt, Immunglobuline, Organ- und Routineparameter unter Liposorber D**

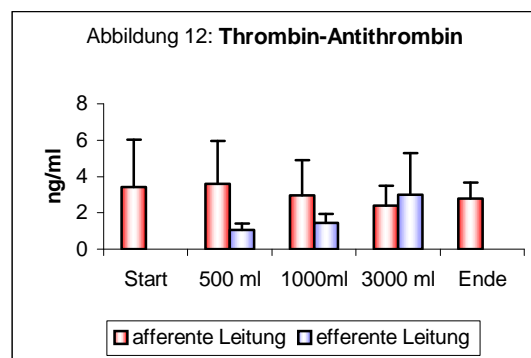
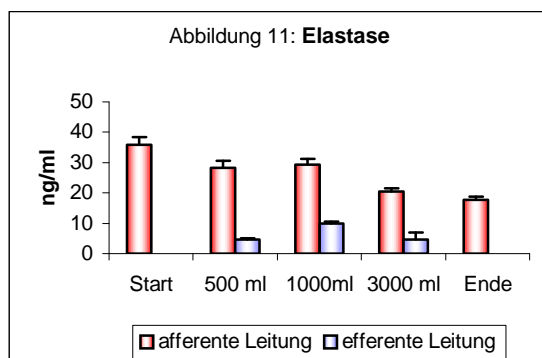
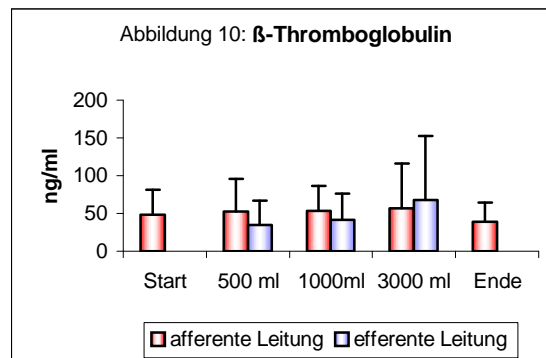
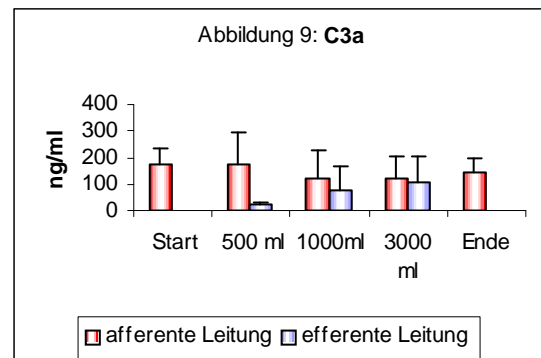
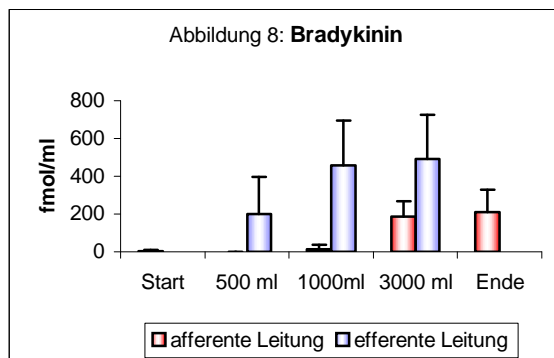
Parameter	vor	+/-	nach	+/-	Reduktion		
					MW*	Stabw	n
Erythrocyten korr. [T/l]	4,20	0,16	4,39	0,17	0,1%	0,7%	20
Hämoglobin korr. [g/dl]	12,79	0,49	13,40	0,56	-0,1%	1,2%	20
Hämatokrit	0,38	0,02	0,35	0,02	7,6%	2,8%	20
MCV [fl]	91,24	3,15	91,35	3,11	-0,1%	0,7%	20
MCH [pg]	30,47	0,70	30,54	0,64	-0,2%	1,0%	20
MCHC [g/dl]	33,44	0,58	33,45	0,66	0,0%	1,2%	20
LDH (37°C) korr. [U/l]	235,95	38,43	223,70	47,23	4,4%	19,9%	20
A-2-Haptoglobin S korr. [g/l]	0,94	0,52	0,80	0,44	14,7%	8,3%	20
Leukocyten korr. [G/l]	5,42	1,15	4,61	1,06	14,3%	12,0%	20
Neutrophile korr. [%]	62,35	16,74	66,79	17,26	-8,6%	15,8%	20
Eosinophile korr. [%]	2,37	1,12	2,77	1,84	-19,2%	60,5%	19
Monocyten korr. [%]	9,16	2,73	6,52	2,52	25,2%	27,9%	19
Lymphocyten korr. [%]	25,25	13,44	29,35	15,11	-20,7%	32,0%	20
Thrombocyten korr. [G/l]	219,05	34,18	207,35	28,90	5,0%	5,0%	20
Eisen [µg/dl]	77,60	15,43	63,05	18,12	18,9%	17,2%	20
Transferrin korr. [g/l]	2,57	0,56	2,39	0,53	6,8%	4,7%	20
Ferritin korr. [ng/ml]	108,15	55,50	112,86	59,03	-4,9%	16,8%	20
Gesamteiweiß korr. [g/dl]	6,86	0,49	6,21	0,53	9,5%	3,9%	20
Albumin korr. [g/dl]	4,57	0,20	4,28	0,30	6,3%	5,0%	20
Ig-G korr. [g/l]	9,15	2,62	8,00	2,55	13,4%	4,2%	20
Ig-A korr. [g/l]	1,93	0,91	1,76	0,86	9,6%	4,9%	20
Ig-M korr. [g/l]	1,03	0,46	0,93	0,38	8,5%	5,2%	20
Kreatinin [mg/dl]	1,04	0,14	0,94	0,13	9,1%	4,6%	20
Harnstoff [mg/dl]	38,80	10,06	37,00	8,92	4,1%	6,4%	20
GPT [ALT] korr. [U/l]	24,65	5,33	24,32	4,33	-0,2%	12,6%	20
GOT [AST] korr. [U/l]	25,45	5,84	24,64	6,18	2,7%	13,7%	20
gamma-GT korr. [U/l]	40,15	28,13	34,29	23,79	14,4%	5,6%	20
Bilirubin gesamt [mg/dl]	0,43	0,23	0,37	0,17	8,4%	20,7%	20
Harnsäure [mg/dl]	4,88	2,35	4,54	2,27	7,7%	3,2%	20
α-Amylase korr. [U/l]	79,25	21,59	69,74	17,88	11,7%	4,4%	20
CK gesamt korr. [U/l]	138,65	79,62	122,74	72,85	12,7%	5,0%	20
alkal. Phosphatase korr. [U/l]	60,90	14,12	55,29	12,15	8,9%	6,8%	20
Glucose i.S. [mg/dl]	98,15	9,46	125,70	9,94	-29,3%	16,9%	20
CRP korr. [mg/dl]	0,58	0,23	0,57	0,03	-5,4%	21,1%	20

korr.: hinsichtlich Hämodilution korrigiert

\*: negatives Vorzeichen bedeutet prozentualen Anstieg

### 5.2.6 Spezielle Biokompatibilitätsparameter (Tabelle 20)

Die Abbildungen 8 bis 12 zeigen die systemischen Konzentrationen der Biokompatibilitätsparameter zu Beginn, am Ende und nach 500, 1.000 und 3.000 ml behandelten Blutvolumens. Bei 500, 1.000 und 3.000 ml behandelten Blutvolumens erfolgte die Bestimmung auch nach dem Adsorber in der efferenten Leitung.



Der Kontakt von Blut mit der negativ geladenen Adsorberoberfläche bewirkte erwartungsgemäß einen deutlichen Anstieg der Bradykininkonzentration vor allem in der efferenten Leitung. Sie gipfelte nach 3.000 ml behandelten Blutvo-

lumens bei  $490,7 \pm 234,3$  fmol/ml. Die systemische Bradykininkonzentration lag in Folge effektiver Degradation deutlich niedriger, stieg allerdings im Laufe der Behandlung von initial  $2,6 \pm 8,8$  fmol/ml auf  $209,0 \pm 120,4$  fmol/ml am Ende an. Die systemische Konzentration des Anaphylatoxins C3a nahm während der ersten 3.000 ml behandelten Blutvolumens ab und stieg gegen Ende der Behandlung wieder leicht an, ohne jedoch den Ausgangswert zu erreichen. Nach Passage des Adsorbers wies die Konzentration stets geringere Werte auf als in der afferenten Leitung.

Die Konzentration des bei Thrombozytenaktivierung sezernierten  $\beta$ -TG blieb während der Behandlung annähernd konstant und lag in der efferenten Leitung lediglich nach 3.000 ml behandelten Blutvolumens gering über dem Ausgangswert.

Der Spiegel der von neutrophilen Granulozyten freigesetzten Elastase wies im Verlauf der Behandlung eine fallende Tendenz in der afferenten Leitung auf und die Werte im Blut nach Passage des Adsorbers lagen noch deutlich niedriger.

Die Konzentration der Thrombin-Antithrombin-Komplexe veränderte sich während der Behandlungen nicht in nennenswertem Ausmaß und bewegte sich lediglich nach 500 ml behandelten Blutvolumens in der afferenten Leitung knapp über dem Ausgangswert.

Tabelle 20: **Biokompatibilitätsparameter unter Liposorber D** (ohne Korrektur)

	Start			500 ml						1000ml					
	afferente Leitung			afferente Leitung			efferente Leitung			afferente Leitung			efferente Leitung		
	MW	Stabw	n	MW	Stabw	n	MW	Stabw	n	MW	Stabw	n	MW	Stabw	n
Bradykinin [fmol/ml]	2,55	8,84	12	0,00	0,00	12	198,68	196,36	12	14,36	22,71	12	457,81	235,81	12
C3a [ng/ml]	171,67	62,00	12	170,16	123,51	12	20,79	13,11	12	121,14	107,05	12	73,51	93,70	12
β-Thromboglobulin [ng/ml]	48,07	33,65	12	52,64	43,05	12	34,57	32,61	12	53,57	33,08	12	41,60	34,32	12
Elastase [ng/ml]	35,86	15,94	12	28,18	21,13	12	4,72	5,54	12	29,31	27,22	12	10,01	23,93	12
Thrombin-Antithrombin [ng/ml]	3,42	2,59	12	3,59	2,36	12	1,05	0,37	12	2,95	1,95	12	1,45	0,49	12

	3000 ml						Ende		
	afferente Leitung			efferente Leitung			afferente Leitung		
	MW	Stabw	n	MW	Stabw	n	MW	Stabw	n
Bradykinin [fmol/ml]	187,07	79,85	12	490,68	234,25	12	209,01	120,40	12
C3a [ng/ml]	120,51	81,20	12	105,14	101,49	12	144,55	54,48	12
β-Thromboglobulin [ng/ml]	56,43	59,75	12	67,86	84,54	12	39,29	25,15	12
Elastase [ng/ml]	20,41	12,14	12	4,64	6,83	12	17,80	10,79	12
Thrombin-Antithrombin [ng/ml]	2,41	1,08	12	3,00	2,28	12	2,79	0,89	12

### **5.3 Unerwünschte Ereignisse**

Bei 9 der 20 durchgeführten Behandlungen traten unerwünschte klinische Ereignisse auf. In 7 Fällen waren diese durch Hypokalzämie bedingt, 3 dieser Ereignisse waren eher milder und 4 mittelschwerer Natur. Alle Beschwerden konnten durch orale Kalziumgabe bzw. Verminderung der ACD-A-Ratio erfolgreich behandelt werden.

Patientin 2 erlitt während ihrer vierten Behandlung eine Episode arterieller Hypotension, von der sie sich in Trendelenburg'scher Position unter Gabe von Humanalbumin prompt erholte.

Patientin 4 blutete nach der vierten Behandlung einige Stunden aus der ante-kubitalen Punktionsstelle leicht nach, woraufhin sie bei der nächsten Apheresebehandlung keinen initialen Heparinbolus mehr erhielt.

Abgesehen von diesem Ereignis ergab sich bei den 20 untersuchten Behandlungen keine Komplikation in Form eines hämorrhagischen oder thrombotischen Ereignisses. Das angewendete Antikoagulationsregime war erfolgreich.

Insgesamt traten keinerlei schwerwiegende Nebenwirkungen auf und keine Behandlung musste abgebrochen werden.

Tabelle 21: **Medizinische Probleme unter Liposorber D**

Beh.-Nr.	Pa-tient	Beh.	Ereignis	bei [ml]	Gegenmaßnahme
					Reduktion der ACD-A Ratio von 1/20 auf 1/40 und 500mg Ca p.o.
1	1	1	periorale Parästhesien	1840	
2	1	2	periorale Parästhesien	2000	500mg Ca p.o.
3	1	3			
4	1	4			
5	1	5			
6	2	1	Parästhesien in der linken Hand	1000	500mg Ca p.o.
7	2	2			
8	2	3			
9	2	4	Hypotension	3000	Trendelenburg'sche Position und Gabe von Humanalbumin
10	2	5			
11	4	1			
12	4	2			
13	4	3			
14	4	4	Blutung nach der Behandlung		Absetzen des Heparinbolus
15	4	5			
16	5	1	erschwerte Nasenatmung; etwa 30 Min nach der Behandlung "Ziehen" an den Mundwinkeln, Taubheitsgefühl in beiden Armen und generalisierter Juckreiz		spontane Linderung
17	5	2	erschwerte Nasenatmung; generalisierter Juckreiz	1200	500mg Ca p.o. während und 500mg Ca p.o. nach der Beh.
18	5	3	erschwerte Nasenatmung	1600	500mg Ca p.o.
19	5	4	erschwerte Nasenatmung	1000	500mg Ca p.o.
20	5	5			

**9/ 20 Behandlungen mit medizinischen Problemen (45%)**

Beh.: Behandlung

Ca: Calcium

p.o.: per os

## **5.4 Ausgeschlossener Studienteilnehmer**

Patient 3 musste nach einer schweren allergischen Reaktion auf dem Nachhauseweg im Anschluss an seine zweite Apheresebehandlung mit Liposorber D von der Studie ausgeschlossen werden. Bei dem Patienten handelt es sich um einen besonders großen und adipösen Mann mit über 120 kg Körpergewicht und knapp 7 Litern Blutvolumen. Da die Behandlung von rund 150% des Patientenblutvolumens notwendig ist, um eine ausreichende Absenkung der atherogenen Lipoproteine zu erzielen, ergab sich in der Planung für Patient 3 ein Wert von über 11 Litern zu behandelnden Blutvolumens. Durch die Behandlung dieses sehr großen Volumens wurde offensichtlich die Adsorberkapazität überschritten (*Tabelle 22*).

Circa drei Stunden nach Beendigung seiner zweiten Apheresebehandlung stellte sich der Patient mit bereits abgeklungenen Beschwerden wieder auf Station vor. Er hatte auf dem Nachhauseweg Juckreiz, Schwindel und Angina-Pectoris-Beschwerden entwickelt. Die sofort veranlasste Laboruntersuchung seines Bluts ergab, dass sowohl die IgE-Konzentration, die Anzahl der basophilen Granulozyten als auch das Troponin im Normalbereich lag. Im Ruhe-EKG zeigten sich keine ischämietypischen Veränderungen und eine nach einigen Tagen durchgeführte Koronarangiographie ergab keine signifikante Änderung gegenüber dem Vorbefund.

Im Folgenden wird kurz auf die Ergebnisse seiner 2 Apheresebehandlungen mit Liposorber D eingegangen.

Als Zugang konnte eine vorbestehende AV-Fistel verwendet werden, die eine hohe und stabile Blutflussgeschwindigkeit von 80 bis 100 ml/min ermöglichte. Auch die an den Druckmonitoren registrierten Werte waren ab der 30. Behandlungsminute weitgehend konstant und blieben im Normalbereich (*Tabelle 23*).

Tabelle 22: **Behandlungsmodalitäten des ausgeschlossenen Teilnehmers unter Liposorber D - 1**

Beh. Nr.	Patienten-Code	Beh.	Geschlecht	Körpergewicht [kg]	Größe [m]	PBV [L]	BV <sub>behandelt</sub> [L]	BV <sub>behandelt</sub> /PBV	Dauer [min]	Heparinbolus [IE]	ACD-A Ratio anfangs	ACD-A ratio > 1000ml BV <sub>behandelt</sub>
1	F1 003	1	m	120,7	1,87	6,89	11,27	1,64	125	5000	5,0%	2,5%
2	F1 003	2	m	120,2	1,87	6,87	11,27	1,64	125	5000	5,0%	2,5%
MW				120,5	1,87	6,88	11,27	1,64	125	5000	5,0%	2,5%
Stabw				0,4	0,00	0,01	0,00	0,00	0	0	0,0%	0,0%
n				2	2	2	2	2	2	2	2	2

Beh.: Behandlung

m: männlich

BV: Blutvolumen

PBV: Patientenblutvolumen

ACD-A: Acidum Citricum Dextrose - formula A

IE: internationale Einheiten



Tabelle 23: **Behandlungsmodalitäten des ausgeschlossenen Teilnehmers unter Liposorber D - 2**

Beh. Nr.	Zugang	Q <sub>B</sub> [ml/ min]								P <sub>W=art</sub> [mmHg]							
		0min	15min	30min	60min	90min	120min	Ende	Änderung (15min/ Ende)	0min	15min	30min	60min	90min	120min	Ende	Änderung (15min/ Ende)
1	AV-Fistel	80	80	100	100	100	100	100	25,0%	-16	-24	-46	-61	-49	-58	-50	108,3%
2		80	80	100	100	100	100	100	25,0%	4	-32	-55	-68	-70	-64	-60	87,5%
	<b>MW</b>	<b>80</b>	<b>80</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>25,0%</b>	<b>-6</b>	<b>-28</b>	<b>-51</b>	<b>-65</b>	<b>-60</b>	<b>-61</b>	<b>-55</b>	<b>97,9%</b>
	Stabw	0	0	0	0	0	0	0	0,0%	14	6	6	5	15	4	7	14,7%
	n	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2

Beh. Nr.	Zugang	P <sub>a</sub> [mmHg] (Gradient)								P <sub>v</sub> [mmHg]							
		0min	15min	30min	60min	90min	120min	Ende	Änderung (15min/ Ende)	0min	15min	30min	60min	90min	120min	Ende	Änderung (15min/ Ende)
1	AV-Fistel	30	48	67	66	67	68	69	43,8%	40	56	71	75	78	75	75	33,9%
2		10	55	72	73	73	72	71	29,1%	21	48	65	64	66	67	65	35,4%
	<b>MW</b>	<b>20</b>	<b>52</b>	<b>70</b>	<b>70</b>	<b>70</b>	<b>70</b>	<b>70</b>	<b>36,4%</b>	<b>31</b>	<b>52</b>	<b>68</b>	<b>70</b>	<b>72</b>	<b>71</b>	<b>70</b>	<b>34,7%</b>
	Stabw	14	5	4	5	4	3	1	10,4%	13	6	4	8	8	6	7	1,1%
	n	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2

Beh. Nr.	Zugang	P <sub>inlet</sub> [mmHg]							
		0min	15min	30min	60min	90min	120min	Ende	Änderung (15min/ Ende)
1	AV-Fistel	62	102	137	141	145	144	144	41,2%
2		36	102	137	138	138	137	138	35,3%
	<b>MW</b>	<b>49</b>	<b>102</b>	<b>137</b>	<b>140</b>	<b>142</b>	<b>141</b>	<b>141</b>	<b>38,2%</b>
	Stabw	18	0	0	2	5	5	4	4,2%
	n	2	2	2	2	2	2	2	2

Beh.: Behandlung

Q<sub>B</sub>: Blutfluss

P: Druck (W=art: arteriell; v: venös; a: Einlass-venös)

Zum Vergleich wurden 5 zeitnah durchgeführte DALI-Apheresebehandlungen mit DALI 1250 ausgewertet. *Tabelle 24* zeigt die ermittelten Behandlungsparameter.

Tabelle 24: **Behandlungsmodalitäten des ausgeschlossenen Teilnehmers unter DALI**

Beh. Nr.	Patienten-Code	Beh.	Geschlecht	Körpergewicht [kg]	Größe [m]	PBV [L]	BV <sub>behandelt</sub> [L]	BV <sub>behandelt</sub> /PBV	DALI-Adsorbergröße [mL]	Dauer [min]	Heparinbolus [IE]	ACD-A Ratio anfangs	ACD-A ratio > 1000ml BV <sub>behandelt</sub>
1	F1 003	1	m	110,5	1,87	6,56	11,00	1,68	1250,00	120	5000	5,0%	2,5%
2	F1 003	2	m	110,5	1,87	6,56	11,00	1,68	1250,00	140	5000	5,0%	2,5%
3	F1 003	3	m	111,2	1,87	6,58	11,00	1,67	1250,00	120	5000	5,0%	2,5%
4	F1 003	4	m	111,5	1,87	6,59	11,00	1,67	1250,00	150	5000	5,0%	2,5%
5	F1 003	5	m	111,8	1,87	6,60	11,00	1,67	1250,00	140	5000	5,0%	2,5%
<b>MW</b>				<b>111,1</b>	<b>1,87</b>	<b>6,58</b>	<b>11,00</b>	<b>1,67</b>	<b>1250,00</b>	<b>134</b>	<b>5000</b>	<b>5,0%</b>	<b>2,5%</b>
Stabw				0,6	0,00	0,02	0,00	0,00	0,00	13	0	0,0%	0,0%
n				5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

Beh. Nr.	Patienten-Code	Beh.	Zugang	Q <sub>B</sub> [ml/ min]							Änderung (15min/ Ende)
				0min	15min	30min	60min	90min	120min	Ende	
1	F1 003	1	AV-Fistel	50	80	90	90	100	100	100	25,0%
2	F1 003	2		50	60	80	100	100	100	100	66,7%
3	F1 003	3		60	100	100	100	100	100	100	0,0%
4	F1 003	4		60	80	80	80	80	80	80	0,0%
5	F1 003	5		60	80	80	80	80	80	80	0,0%
MW				56	80	86	90	92	92	92	18,3%
Stabw				5	14	9	10	11	11	11	29,1%
n				5	5	5	5	5	5	5	5

Beh.: Behandlung

m: männlich

BV: Blutvolumen

PBV: Patientenblutvolumen

ACD-A Acid Citrat Dextrose- Formula A

Q<sub>B</sub>: Blutfluss

IE: internationale Einheiten

Durch die 2 Apheresebehandlungen mit Liposorber D konnten bei Patient 3 lediglich schlechte Absenkungen der Konzentrationen von LDL-C und Lp(a) von rund 40% erzielt werden. Bezüglich der Selektivität wurden relativ gute Ergebnisse registriert, die korrigierte Wiedergewinnungsquote für HDL, Immunglobuline, Albumin und Gesamteiweiß lag jeweils über 85%.

Die Antikoagulation bewirkte auch bei ihm eine deutliche Verlängerung der aPTT auf über 180 Sekunden, eine erhebliche Reduktion des Quickwerts ( $23,7 \pm 3,7\%$ ) und eine Absenkung der Gesamtkalziumkonzentration ( $6,3 \pm 1,2\%$ ).

Tabelle 25: **Laborparameter des ausgeschlossenen Teilnehmers unter Liposorber D**

Parameter	vor	+/-	nach	+/-	MW* (Reduktion)	Stabw	n
LDL Cholesterin [mg/dl]	213,5	16,3	121,5	7,8	42,8%	8,0%	2
LDL Cholesterin korr. [mg/dl]	213,5	16,3	123,5	7,2	41,9%	7,8%	2
Lp(a) [mg/dl]	83,0	5,7	47,5	2,1	42,6%	6,5%	2
Lp(a) korr. [mg/dl]	83,0	5,7	48,3	1,9	41,6%	6,2%	2
VLDL Cholesterin [mg/dl]	59,5	2,1	30,5	12,0	49,1%	18,4%	2
VLDL Cholesterin korr. [mg/dl]	59,5	2,1	31,0	12,4	48,2%	19,0%	2
Cholesterin gesamt [mg/dl]	310,5	21,9	186,0	4,2	40,0%	2,9%	2
Cholesterin gesamt korr. [mg/dl]	310,5	21,9	189,1	5,4	39,0%	2,6%	2
Triglyceride [mg/dl]	329,0	36,8	202,5	43,1	38,8%	6,3%	2
Triglyceride korr. [mg/dl]	329,0	36,8	205,9	45,0	37,8%	6,7%	2
HDL Cholesterin [mg/dl]	37,5	3,5	34,0	0,0	8,9%	8,6%	2
HDL Cholesterin korr. [mg/dl]	37,5	3,5	34,6	0,2	7,5%	8,2%	2
Quick [%]	95,0	0,0	72,5	3,5	23,7%	3,7%	2
aPTT [sec]	33,0	0,0	180,0	0,0	-445,5%	0,0%	2
Fibrinogen (n. Clauss) [mg/dl]	316,0	5,7	279,0	14,1	11,7%	2,9%	2
Fibrinogen (n. Clauss) korr. [mg/dl]	316,0	5,7	283,5	12,8	10,3%	2,4%	2
Calcium [mmol/l]	2,5	0,1	2,3	0,0	6,3%	1,2%	2
Gesamteiweiß korr. [g/dl]	6,4	0,3	5,8	0,0	9,4%	3,5%	2
Albumin korr. [g/dl]	4,4	0,3	3,9	0,2	12,1%	2,0%	2
Ig-G korr. [g/l]	7,7	0,2	6,6	0,0	13,6%	1,9%	2
Ig-A korr. [g/l]	2,9	0,1	2,6	0,0	7,3%	1,8%	2
Ig-M korr. [g/l]	0,6	0,0	0,5	0,0	15,0%	0,0%	2

korr.: hinsichtlich Hämodilution korrigiert

\*: negatives Vorzeichen bedeutet prozentualen Anstieg

### **5.5 Ergebnisse der zum Vergleich durchgeführten DALI-Behandlungen**

Die Protokolle von jeweils 5 DALI-Behandlungen wurden bei allen Patienten ausgewertet und ergaben die in *Tabelle 26 und 27* festgehaltenen Behandlungsparameter. Durchschnittlich wurden auch bei den DALI-Behandlungen rund 160% des Patientenblutvolumens behandelt. Binnen  $108 \pm 18$  Minuten wurden bei einer Blutflussgeschwindigkeit von etwa 60 ml/min  $6,00 \pm 1,03$  Liter prozessiert. Vor den Behandlungen wurde auf die Gabe eines Heparinbolus verzichtet, die ACD-A-Ratio wurde bei den Patienten 1, 2 und 4 von initial 5% nach 1.000 ml behandelten Blutvolumens auf 2,5% reduziert, bei Patient 5 von 2,5% auf 2%.

Tabelle 26: **Behandlungsmodalitäten unter DALI - 1**

Patienten-Code	Beh.	Ge-schlecht	Körper-gewicht [kg]	Größe [m]	PBV [L]	BV <sub>behandelt</sub> [L]	BV <sub>behandelt</sub> /PBV	DALI-Adsorber-größe [mL]	Dauer [min]	Heparin-bolus [IE]	ACD-A Ratio anfangs	ACD-A Ratio > 1000ml BV <sub>behandelt</sub>
F1 001	1	w	56,0	1,60	3,91	5,00	1,28	750	80	0	5,0%	2,5%
F1 001	2	w	56,0	1,60	3,91	5,00	1,28	750	85	0	5,0%	2,5%
F1 001	3	w	56,0	1,60	3,91	5,00	1,28	750	90	0	5,0%	2,5%
F1 001	4	w	56,0	1,60	3,91	5,00	1,28	750	95	0	5,0%	2,5%
F1 001	5	w	56,0	1,60	3,91	5,00	1,28	750	85	0	5,0%	2,5%
F1 002	1	w	54,4	1,65	4,00	7,00	1,75	750	105	0	5,0%	2,5%
F1 002	2	w	55,1	1,65	4,03	7,00	1,74	750	95	0	5,0%	2,5%
F1 002	3	w	52,6	1,65	3,95	7,00	1,77	750	115	0	5,0%	2,5%
F1 002	4	w	53,1	1,65	3,96	7,00	1,77	750	125	0	5,0%	2,5%
F1 002	5	w	52,8	1,65	3,95	7,00	1,77	750	110	0	5,0%	2,5%
F1 004	1	w	55,8	1,58	3,85	5,00	1,30	750	100	0	5,0%	2,5%
F1 004	2	w	56,4	1,58	3,87	5,00	1,29	750	110	0	5,0%	2,5%
F1 004	3	w	56,5	1,58	3,87	5,00	1,29	750	110	0	5,0%	2,5%
F1 004	4	w	56,9	1,58	3,88	5,00	1,29	750	105	0	5,0%	2,5%
F1 004	5	w	56,6	1,58	3,87	5,00	1,29	750	110	0	5,0%	2,5%
F1 005	1	m	81,3	1,64	4,84	7,00	1,45	750	110	0	2,5%	2,0%
F1 005	2	m	80,8	1,64	4,82	7,00	1,45	750	135	0	2,5%	2,0%
F1 005	3	m	81,3	1,64	4,84	7,00	1,45	750	130	0	2,5%	2,0%
F1 005	4	m	82,2	1,64	4,87	7,00	1,44	750	110	0	2,5%	2,0%
F1 005	5	m	81,5	1,64	4,85	7,00	1,44	750	150	0	2,5%	2,0%
<b>MW</b>			<b>61,9</b>	<b>1,62</b>	<b>4,15</b>	<b>6,00</b>	<b>1,44</b>	<b>750,00</b>	<b>108</b>	<b>0</b>	<b>4,4%</b>	<b>2,4%</b>
<b>Stabw</b>			<b>11,7</b>	<b>0,03</b>	<b>0,41</b>	<b>1,03</b>	<b>0,20</b>	<b>0,00</b>	<b>18</b>	<b>0</b>	<b>1,1%</b>	<b>0,2%</b>
<b>n</b>			<b>20</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>20</b>

Beh.: Behandlung

w: weiblich

m: männlich

BV: Blutvolumen

PBV: Patientenblutvolumen

ACD-A: Acid Citrat Dextrose- Formula A

IE: internationale Einheiten

Tabelle 27: **Behandlungsmodalitäten unter DALI - 2**

				Q <sub>B</sub> [ml/ min]							
Beh. Nr.	Pa-tient	Beh.	Zugang	0min	15min	30min	60min	90min	120min	Ende	Änderung (15min/ Ende)
1	1	1	veno--venös	50	50	60	70			70	40,0%
2	1	2		50	60	60	70			70	16,7%
3	1	3		50	60	60	60	60		60	0,0%
4	1	4		50	60	60	60	60		60	0,0%
5	1	5		50	60	60	60			60	0,0%
6	2	1	AV-Fistel	50	70	70	70	70		60	-14,3%
7	2	2		50	80	80	80	80		80	0,0%
8	2	3		50	70	70	70	70		70	0,0%
9	2	4		60	70	70	70	70	70	70	0,0%
10	2	5		50	70	70	70	70		60	-14,3%
11	4	1	veno--venös	50	50	50	50	50		50	0,0%
12	4	2		50	50	50	50	50		50	0,0%
13	4	3		50	50	50	50	50		50	0,0%
14	4	4		50	50	50	50	50		50	0,0%
15	4	5		30	50	50	50	50		50	0,0%
16	5	1	veno--venös	50	60	70	75	75		75	25,0%
17	5	2		60	60	60	60	60	60	60	0,0%
18	5	3		50	60	60	60	60	70	70	16,7%
19	5	4		50	60	70	70	70		70	16,7%
20	5	5		50	50	40	55	60	60	60	20,0%
MW				50	60	61	63	62	65	62	5,3%
Stabw				6	9	10	10	10	6	9	13,2%
n				20	20	20	20	17	4	20	20

Beh.: Behandlung

Q<sub>B</sub>: Blutfluss

An allen 5 Behandlungsterminen wurden sämtliche den Lipidhaushalt betreffenden Werte bei allen 4 Patienten registriert, alle weiteren Laborwerte lediglich bei den ersten beiden Behandlungen.

Die Auswertung der erreichten Konzentrationsveränderungen ergab, dass sich beim DALI-System die mittleren korrigierten Absenkungen der LDL-C- und Lp(a)-Werte auf  $57,3 \pm 7,6\%$  bzw.  $58,8 \pm 7,9\%$  beliefen. Hinsichtlich der erreichten Reduktionen von Lp(a) wurden nur die 14 Behandlungen berücksichtigt, bei denen die Patienten vor der Behandlung erhöhte Ausgangswerte aufwiesen. HDL-C wurde hämatokritkorrigiert um  $7,1 \pm 6,4\%$  reduziert.

Die aPTT wurde auf  $121,1 \pm 59,1$  sec verlängert und der Quickwert um lediglich  $19,0 \pm 6,2\%$  verringert. Der Fibrinogenspiegel wurde um  $10,6 \pm 10,3\%$  und die Antithrombin-Konzentration um  $4,2 \pm 5,7\%$  reduziert.

Die Natrium-, Kalium-, Magnesium- und Kalziumwerte blieben annähernd konstant.

Die korrigierte Absenkung der Konzentration der Erythrozyten belief sich auf  $12,9 \pm 35,2\%$ , die der Leukozyten auf  $21,7 \pm 34,0\%$  und die der Thrombozyten auf  $11,9 \pm 35,7\%$ . Der LDH-Wert veränderte sich um korrigierte  $-5,3 \pm 10,2\%$  und auch die Auswirkungen auf das Differentialblutbild waren denen des Liposorber-D-Systems vergleichbar. Die Reduktion der Eisenkonzentration belief sich auf  $20,8 \pm 7,5\%$ , die Absenkungen von Ferritin ( $2,2 \pm 19,5\%$ ) und Transferrin ( $4,0 \pm 5,5\%$ ) fielen deutlich geringer aus.

Die korrigierten Absenkungen der Konzentrationen der Immunglobuline lagen zwischen  $3,9 \pm 10,9\%$  für IgM und  $14,5 \pm 3,7\%$  für IgG und auch die Reduktion des Gesamteiweißspiegels war mit  $7,9 \pm 3,0\%$  gering.

Die korrigierten Werte für Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure erfuhren ebenso wenig eine nennenswerte Veränderung wie die Konzentrationen der Leberenzyme. Die hämatokritkorrigierte Reduktion der  $\alpha$ -Amylase belief sich auf  $27,3 \pm 6,4\%$ , die der CK auf  $11,9 \pm 3,3\%$ . Der Spiegel des Bilirubins wurde um  $23,3 \pm 11,4\%$  abgesenkt.

Tabelle 28: **Lipoproteine, Gerinnungsparameter, Elektrolyte, zelluläre Parameter und Eisenhaushalt unter DALI**

Parameter	vor	+/-	nach	+/-	Reduktion		
					MW*	Stabw	n
LDL Cholesterin [mg/dl]	137,20	19,01	53,05	11,21	61,2%	6,6%	20
LDL Cholesterin korr. [mg/dl]	137,20	19,01	58,60	13,37	57,3%	7,6%	20
Lp(a) [mg/dl]	174,29	105,07	71,29	48,05	62,4%	7,3%	14
Lp(a) korr. [mg/dl]	174,29	105,07	78,57	53,05	58,8%	7,9%	14
VLDL Cholesterin [mg/dl]	26,45	12,87	12,50	7,87	54,3%	11,7%	20
VLDL Cholesterin korr. [mg/dl]	26,45	12,87	13,82	8,80	49,7%	12,9%	20
Cholesterin gesamt [mg/dl]	213,65	21,22	107,85	12,07	49,3%	5,3%	20
Cholesterin gesamt korr. [mg/dl]	213,65	21,22	118,96	15,20	44,2%	5,8%	20
Triglyceride [mg/dl]	165,10	94,61	110,60	97,90	41,4%	24,0%	20
Triglyceride korr. [mg/dl]	165,10	94,61	122,22	108,91	35,5%	26,6%	20
HDL Cholesterin [mg/dl]	50,00	11,90	42,30	10,79	15,6%	5,6%	20
HDL Cholesterin korr. [mg/dl]	50,00	11,90	46,54	11,83	7,1%	6,4%	20
Quick [%]	80,75	24,73	65,50	21,53	19,0%	6,2%	8
aPTT [sec]	36,88	12,29	121,13	59,10	-226,8%	142,0%	8
Fibrinogen (n. Clauss) [mg/dl]	330,25	46,16	268,38	56,06	19,1%	9,0%	8
Fibrinogen (n. Clauss) korr. [mg/dl]	330,25	46,16	296,74	61,79	10,6%	10,3%	8
Antithrombin korr. [%]	101,75	13,73	97,63	16,27	4,2%	5,7%	8
Natrium [mmol/l]	137,88	3,18	140,63	3,20	-2,0%	1,0%	8
Kalium [mmol/l]	4,20	0,40	4,04	0,36	3,7%	5,9%	8
Calcium [mmol/l]	2,39	0,10	2,32	0,09	3,3%	2,6%	8
anorganisches Phosphat [mg/dl]	3,38	0,59	3,08	0,57	8,2%	14,1%	8
Magnesium [mmol/l]	0,77	0,07	0,77	0,06	-0,2%	4,8%	8
Erythrocyten korr. [T/l]	4,05	0,62	4,21	0,66	12,9%	35,2%	8
Hämoglobin korr. [g/dl]	12,50	1,47	12,90	1,55	13,6%	35,0%	8
Hämatokrit	0,37	0,03	0,35	0,03	5,9%	1,6%	20
MCV [fl]	92,59	6,59	92,54	6,59	0,1%	0,5%	8
MCH [pg]	31,13	1,75	30,86	1,71	0,8%	1,1%	8
MCHC [g/dl]	33,63	0,87	33,39	0,52	0,7%	1,6%	8
LDH (37°C) korr. [U/l]	235,00	22,49	222,58	34,32	5,3%	10,2%	8
A-2-Haptoglobin S korr. [g/l]	0,81	0,40	0,79	0,40	2,6%	6,9%	8
Leukocyten korr. [G/l]	5,91	1,12	5,12	1,26	13,4%	13,9%	8
Neutrophile korr. [%]	64,25	17,22	65,84	18,98	-2,8%	13,4%	8
Eosinophile korr. [%]	3,25	1,67	3,59	1,12	-47,9%	122,2%	8
Monocyten korr. [%]	9,00	2,73	7,07	2,81	18,9%	29,2%	8
Lymphocyten korr. [%]	23,13	15,07	26,21	17,70	-14,5%	32,9%	8
Thrombocyten korr. [G/l]	230,88	38,30	227,08	52,80	2,6%	9,4%	8
Eisen [µg/dl]	77,13	11,58	61,38	12,51	20,8%	7,5%	8
Transferrin korr. [g/l]	2,48	0,70	2,38	0,70	4,0%	5,5%	8
Ferritin korr. [ng/ml]	122,50	65,37	114,35	60,85	2,2%	19,5%	8

korr.: hinsichtlich Hämodilution korrigiert

\*: negatives Vorzeichen bedeutet prozentualen Anstieg



Tabelle 29: **Eiweißhaushalt, Immunglobuline, Organ- und Routineparameter unter DALI**

Parameter	vor	+/-	nach	+/-	Reduktion		
					MW*	Stabw	n
Gesamteiweiß korr. [g/dl]	6,65	0,72	6,13	0,73	7,9%	3,0%	8
Albumin korr. [g/dl]	4,31	0,35	4,15	0,40	3,9%	2,3%	8
Ig-G korr. [g/l]	9,21	3,26	7,97	3,08	14,5%	3,7%	8
Ig-A korr. [g/l]	1,80	0,81	1,67	0,82	8,1%	4,9%	8
Ig-M korr. [g/l]	1,00	0,57	0,91	0,42	3,9%	10,9%	8
Kreatinin [mg/dl]	1,05	0,16	0,99	0,16	5,9%	5,0%	8
Harnstoff [mg/dl]	37,13	7,90	34,50	6,23	6,2%	6,2%	8
GPT [ALT] korr. [U/l]	28,88	7,90	28,12	7,42	2,1%	11,6%	8
GOT [AST] korr.[U/l]	28,25	5,97	27,07	5,67	4,0%	6,0%	8
gamma-GT korr. [U/l]	47,13	32,73	43,26	29,91	7,4%	5,3%	8
Bilirubin gesamt [mg/dl]	0,43	0,13	0,33	0,10	23,3%	11,4%	8
Harnsäure [mg/dl]	5,01	2,70	4,74	2,71	6,5%	3,4%	8
a-Amylase korr. [U/l]	74,88	14,25	54,68	12,69	27,3%	6,4%	8
CK gesamt korr. [U/l]	122,75	76,18	109,63	70,42	11,9%	3,3%	8
alkal. Phosphatase korr. [U/l]	61,13	11,04	57,84	10,95	5,5%	4,1%	8
Glucose i.S. [mg/dl]	107,25	12,28	123,63	23,34	-16,2%	23,6%	8
CRP korr. [mg/dl]	1,44	1,84	1,36	1,60	-5,4%	10,6%	8

korr.: hinsichtlich Hämodilution korrigiert

\*: negatives Vorzeichen bedeutet prozentualen Anstieg

Die Apheresebehandlungen mit DALI verliefen ohne jegliche Komplikationen technischer oder medizinischer Natur.

## **6 Diskussion und Interpretation der Resultate**

### **6.1 Handhabung des Systems und technische Aspekte**

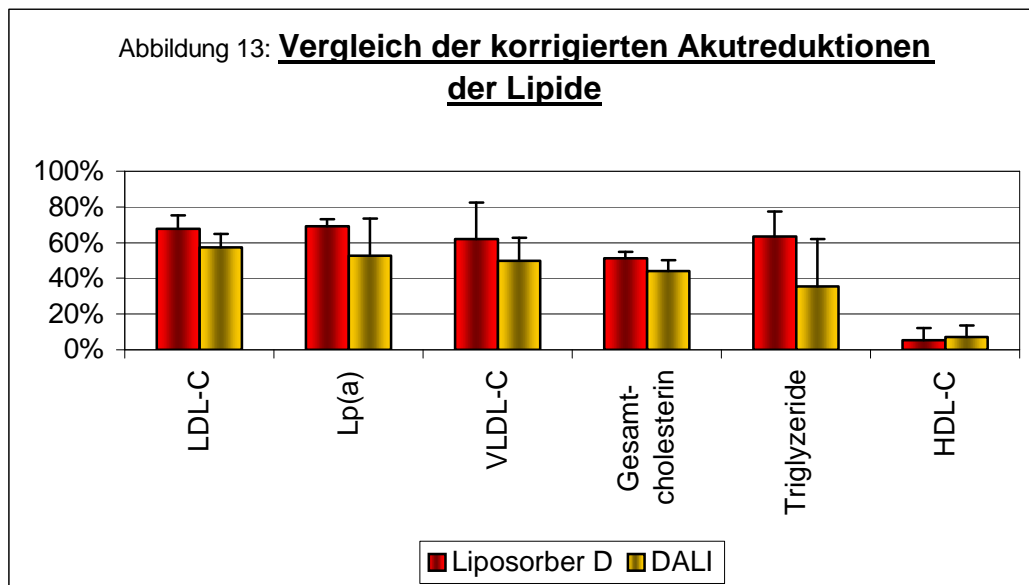
Das mit der Durchführung von Lipidapheresebehandlungen mit DALI vertraute Pflegepersonal konnte sich schnell auf das neue System einstellen und alle Behandlungen kompetent begleiten. Die geplanten Blutvolumina konnten behandelt werden und es ergab sich bei durchschnittlichen Blutflussgeschwindigkeiten zwischen 60 und 80 ml/min für die Patienten keine verlängerte Behandlungsdauer gegenüber den zuvor regelmäßig durchgeführten DALI-Behandlungen. Alle gemessenen Drucke im extrakorporalen Kreislauf blieben während der Behandlungen deutlich unterhalb des kritischen Grenzwerts von 200 mmHg, lediglich der  $P_{\text{inlet}}$  überschritt 100 mmHg bei vergleichsweise hohen  $Q_B$  von über 80 ml/min bei Patienten mit AV-Fistel.

Während der 20 ausgewerteten Behandlungen traten keinerlei schwerwiegende technische Probleme auf und keine der Behandlungen musste abgebrochen werden. Mindestens die Hälfte der registrierten technischen Unregelmäßigkeiten war auf die mangelnde Routine des verantwortlichen Personals im Umgang mit dem neuen System und nicht auf inhärente Fehler zurückzuführen.

## **6.2 Effektivität**

Hinsichtlich der Reduktion der Plasmakonzentrationen der zu adsorbierenden Moleküle LDL-Cholesterin und Lipoprotein(a) erzielte Liposorber D hervorragende Resultate und übertraf die mit DALI erreichten Ergebnisse deutlich (*Abbildung 13, Tabelle 30*). Allerdings war mit Liposorber D mehr Blutvolumen als mit DALI behandelt worden (6,27 l versus 6,00 l) und das Verhältnis von behandeltem Blutvolumen zu Patientenblutvolumen war entsprechend größer (1,64 versus 1,57). Relativierend sei weiter erwähnt, dass die Durchschnittsresultate der DALI-Behandlungen als falsch niedrig betrachtet werden müssen, da die DALI-Behandlungsmodalitäten für Patientin 2 nicht optimal gewählt worden waren. Sie wurden nach der Auswertung der Studienergebnisse für weitere Behandlungen von den behandelnden Ärzten korrigiert.

Auch die korrigierten Absenkungen von VLDL-C und der Triglyzeride lagen über 60% und waren somit erheblich höher als die unter DALI beobachteten.



Im Jahr 2003 wurden bereits Ergebnisse einer ersten 93 Behandlungen umfassenden Behandlungsreihe an 10 hyperlipidämischen Patienten mit Liposorber D veröffentlicht.<sup>99</sup> Die darin aufgeführten korrigierten Reduktionen von LDL-C und Lp(a) beliefen sich in Folge eines zu niedrig angesetzten zu behandelnden Blutvolumens im Durchschnitt auf weniger als 60%.

Bei 32 von 35 (91,4%) in unserer Arbeit berücksichtigten Reduktionen von LDL-C bzw. Lp(a) unter Liposorber D hingegen wurde der Zielwert von mindestens

60% Absenkung erreicht und in 16 Fällen (45,7%) sogar die Marke von 70% übertroffen. Das Verfahren hat sich somit als höchst effektiv und dem DALI-System in diesem Teilbereich sogar als überlegen erwiesen.

### **6.3 Selektivität**

Die anhand unspezifischer Adsorption und konsekutiver Proteinverluste bewertete Selektivität der Methode erwies sich als hoch. Es ergab sich eine minimale Konzentrationsreduktion von HDL-C und eine etwa 90%ige Recovery des Gesamteiweiß. Die hämatokritkorrigierte Reduktion des Albuminspiegels lag deutlich unter 10% und die Konzentrationen der Lebertransaminasen blieben annähernd konstant. Die Absenkung der Konzentrationen der Immunglobuline war gering und die korrigierte Wiedergewinnungsquote der Enzyme  $\alpha$ -Amylase, Creatinkinase und alkalische Phosphatase lag mit rund 90% sehr hoch. Im Vergleich zu DALI ergaben sich keine nennenswerten Unterschiede.

Tabelle 30: **Vergleich der durch beide Verfahren erzielten Reduktionen - 1**

Parameter	DALI			Liposorber D		
	MW	Stabw	n	MW	Stabw	n
LDL Cholesterin [mg/dl]	61,2%	6,6%	20	71,4%	7,0%	20
LDL Cholesterin korr. [mg/dl]	57,3%	7,6%	20	67,7%	7,6%	20
Lp(a) [mg/dl]	62,4%	7,3%	14	73,0%	3,3%	15
Lp(a) korr. [mg/dl]	58,8%	7,9%	14	69,2%	3,8%	15
VLDL Cholesterin [mg/dl]	54,3%	11,7%	20	66,2%	18,2%	20
VLDL Cholesterin korr. [mg/dl]	49,7%	12,9%	20	61,9%	20,4%	20
Cholesterin gesamt [mg/dl]	49,3%	5,3%	20	57,0%	3,0%	20
Cholesterin gesamt korr. [mg/dl]	44,2%	5,8%	20	51,2%	3,6%	20
Triglyceride [mg/dl]	41,4%	24,0%	20	67,9%	12,2%	20
Triglyceride korr. [mg/dl]	35,5%	26,6%	20	63,6%	13,6%	20
HDL Cholesterin [mg/dl]	15,6%	5,6%	20	16,3%	6,6%	20
HDL Cholesterin korr. [mg/dl]	7,1%	6,4%	20	5,3%	6,8%	20
Quick [%]	19,0%	6,2%	8	40,7%	9,1%	20
aPTT [sec]	-226,8%	142,0%	8	-420,2%	68,2%	20
Fibrinogen (n. Clauss) [mg/dl]	19,1%	9,0%	8	32,7%	6,7%	20
Fibrinogen (n. Clauss) korr. [mg/dl]	10,6%	10,3%	8	23,7%	8,2%	20
Antithrombin korr. [%]	4,2%	5,7%	8	19,1%	4,8%	19

Tabelle 31: **Vergleich der durch beide Verfahren erzielten Reduktionen - 2**

Parameter	DALI			Liposorber D		
	MW	Stabw	n	MW	Stabw	n
Natrium [mmol/l]	-2,0%	1,0%	8	-1,2%	1,2%	20
Kalium [mmol/l]	3,7%	5,9%	8	4,2%	6,9%	20
Calcium [mmol/l]	3,3%	2,6%	8	6,3%	3,5%	20
anorganisches Phosphat [mg/dl]	8,2%	14,1%	8	11,6%	13,2%	20
Magnesium [mmol/l]	-0,2%	4,8%	8	1,0%	6,4%	20
Erythrocyten korr. [T/l]	12,9%	35,2%	8	0,1%	0,7%	20
Hämoglobin korr. [g/dl]	13,6%	35,0%	8	-0,1%	1,2%	20
Hämatokrit	5,9%	1,6%	20	7,6%	2,8%	20
MCV [fl]	0,1%	0,5%	8	-0,1%	0,7%	20
MCH [pg]	0,8%	1,1%	8	-0,2%	1,0%	20
MCHC [g/dl]	0,7%	1,6%	8	0,0%	1,2%	20
LDH (37°C) korr. [U/l]	5,3%	10,2%	8	4,4%	19,9%	20
A-2-Haptoglobin S korr. [g/l]	2,6%	6,9%	8	14,7%	8,3%	20
Leukocyten korr. [G/l]	13,4%	13,9%	8	14,3%	12,0%	20
Neutrophile korr. [%]	-2,8%	13,4%	8	-8,6%	15,8%	20
Eosinophile korr. [%]	-47,9%	122,2%	8	-19,2%	60,5%	19
Monocyten korr. [%]	18,9%	29,2%	8	25,2%	27,9%	19
Lymphocyten korr. [%]	-14,5%	32,9%	8	-20,7%	32,0%	20
Thrombocyten korr. [G/l]	2,6%	9,4%	8	5,0%	5,0%	20
Eisen [µg/dl]	20,8%	7,5%	8	18,9%	17,2%	20
Transferrin korr. [g/l]	4,0%	5,5%	8	6,8%	4,7%	20
Ferritin korr. [ng/ml]	2,2%	19,5%	8	-4,9%	16,8%	20
Gesamteiweiß korr. [g/dl]	7,9%	3,0%	8	9,5%	3,9%	20
Albumin korr. [g/dl]	3,9%	2,3%	8	6,3%	5,0%	20
Ig-G korr. [g/l]	14,5%	3,7%	8	13,4%	4,2%	20
Ig-A korr. [g/l]	8,1%	4,9%	8	9,6%	4,9%	20
Ig-M korr. [g/l]	3,9%	10,9%	8	8,5%	5,2%	20
Kreatinin [mg/dl]	5,9%	5,0%	8	9,1%	4,6%	20
Harnstoff [mg/dl]	6,2%	6,2%	8	4,1%	6,4%	20
GPT [ALT] korr. [U/l]	2,1%	11,6%	8	-0,2%	12,6%	20
GOT [AST] korr. [U/l]	4,0%	6,0%	8	2,7%	13,7%	20
gamma-GT korr. [U/l]	7,4%	5,3%	8	14,4%	5,6%	20
Bilirubin gesamt [mg/dl]	23,3%	11,4%	8	8,4%	20,7%	20
Harnsäure [mg/dl]	6,5%	3,4%	8	7,7%	3,2%	20
a-Amylase korr. [U/l]	27,3%	6,4%	8	11,7%	4,4%	20
CK gesamt korr. [U/l]	11,9%	3,3%	8	12,7%	5,0%	20
alkal. Phosphatase korr. [U/l]	5,5%	4,1%	8	8,9%	6,8%	20
Glucose i.S. [mg/dl]	-16,2%	23,6%	8	-29,3%	16,9%	20
CRP korr. [mg/dl]	-5,4%	10,6%	8	-5,4%	21,1%	20

## **6.4 Biokompatibilität**

Ebenso wie bei anderen Verfahren, die mit Adsorbern mit negativ geladener Oberfläche und einer Antikoagulation mit Heparin arbeiten, weist auch die LDL-Apherese mit Liposorber D und DALI besondere Vorzüge, aber auch Nachteile auf. Einerseits sind sie in der Lage während der Behandlung entstehende Kationen, wie z.B. das Anaphylatoxin C3a, zumindest teilweise abzufangen.<sup>16</sup> Andererseits führt der Kontakt vorbeiströmenden Bluts mit der anionenreichen Adsorberoberfläche zur Aktivierung des Gerinnungsfaktors XII, der wiederum die Freisetzung von Kallikrein aus Präkallikrein bewirkt. Präkallikrein stimuliert seinerseits die Bildung von Bradykinin aus high molecular weight (HMW) Kininogen. In hoher Konzentration kann Bradykinin allergische Reaktionen wie Blutdruckabfall, Quinckeödem, Kreislaufkollaps oder Schock, aber auch Dyspnoe oder Angina pectoris auslösen.<sup>125</sup> Ohne die gleichzeitige Verordnung von ACE-Hemmern wird Bradykinin allerdings im Körper durch das vorwiegend im Bereich der Lungenkapillaren lokalisierte angiotensin converting enzyme schnell degradiert und die Behandlung mit auf elektrostatischen Wechselwirkungen beruhenden Verfahren stellt für die Patienten keine Gefahr dar. Als antihypertensive Ersatzmedikation können gefahrlos Angiotensin-Rezeptor-1-Antagonisten eingesetzt werden.<sup>22</sup>

Die in dieser Studie beobachtete Entwicklung der Plasmakonzentrationen von Bradykinin entsprach den Erwartungen und die Inaktivierung durch ACE war ausreichend, sodass bei den 20 ausgewerteten Behandlungen keine der mit erhöhter Bradykininkonzentration assoziierten Nebenwirkungen auftraten.

Die gemessenen Spiegel von C3a lassen darauf schließen, dass das Molekül tatsächlich vom Adsorber adsorbiert wurde und eine Aktivierung des Komplementsystems vermieden werden konnte.

Die Konzentrationen von  $\beta$ -TG und Elastase zeigen, dass es zu keiner Aktivierung von Blutplättchen bzw. polymorphkernigen Granulozyten kam und der fehlende Anstieg der TAT-Spiegel bestätigt die Supprimierung der plasmatischen Gerinnung im extrakorporalen Kreislauf und Sicherheit des gewählten Antikoagulationsregimes.

Hinsichtlich der zellulären Parameter des Bluts traten weder eine nennenswerte Veränderung der Erythrozytenzahl noch Hämolysezeichen auf. Die Veränderungen im Differentialblutbild können als unproblematisch bezeichnet werden und auch die zur Beurteilung der Entwicklung des Eisenhaushalts herangezogenen Parameter wiesen im Vergleich zu DALI keine bedeutend stärkeren Veränderungen auf.

Die Plasmakonzentrationen einiger organspezifischer Parameter wurden durch die beiden Verfahren in unterschiedlichem Ausmaß beeinflusst. Während die Spiegel der Transaminasen, der alkalischen Phosphatase und der Harnsäure praktisch unverändert blieben, senkte eine Behandlung mit Liposorber D die Konzentration der  $\gamma$ -GT und eine DALI-Behandlung die des Bilirubin und der  $\alpha$ -Amylase stärker ab.

Im Gegensatz zu den nur unwesentlich veränderten Konzentrationen der Elektrolyte wurde der Glucosespiegel durch Behandlungen mit beiden Lipidaphereseverfahren signifikant angehoben. Als Erklärung kann einerseits die dextroshaltige Zusammensetzung der ACD-A-Lösung und andererseits die Tatsache dienen, dass die Patienten nicht nüchtern zu den Behandlungen erschienen sind. Die Erhöhung des Blutzuckerspiegels bedeutete für die Patienten allerdings keine Gefährdung, selbst der an Diabetes mellitus Typ II erkrankte und nach der Probephase ausgeschlossene Patient 3 erfuhr keinerlei symptomatische Entgleisung seines Glucosewerts.

Die Behandlungen brachten keine ernsthaften Auswirkungen auf den Säure-Basen-Haushalt mit sich, pH-Wert und Base Excess blieben im Normbereich.

Insgesamt sprechen die Ergebnisse unserer Untersuchungen für eine hohe, mit der von DALI ebenbürtige Biokompatibilität des Liposorber D.



## **6.5 Gerinnungsparameter und Elektrolyte**

Obschon die individuelle Dosierung von ACD-A und Heparin für jeden Patienten bei den Behandlungen mit beiden Systemen gleich gewählt worden war, kam es unter Liposorber D zu erheblich stärkeren Veränderungen. Die registrierten Konzentrationen der TAT-Komplexe unter Liposorber D zeigen eine optimale Suppression der plasmatischen Gerinnung an und auch die Entwicklung der ACT, aPTT und des Quick-Werts lassen auf eine sichere Antikoagulation schließen. Mit über 180 Sekunden war die aPTT während der Behandlungen allerdings zu stark verlängert worden. Die Reduktion des Quickwerts war unter Liposorber D circa doppelt so groß wie unter DALI und auch die durchschnittliche Verlängerung der ACT war mit 113% etwas zu hoch. Der anzupeilende Zielbereich liegt hier eher zwischen 50 und 100%. Für die Zukunft gilt es deshalb sowohl die Heparinzugabe zur Priminglösung als auch die Citratdosierung zu reduzieren. Auf die Gabe eines Heparinbolus vor Behandlungsbeginn sollte generell verzichtet werden.

Die unterschiedliche Entwicklung der einzelnen Gerinnungsfaktoren während der Behandlungen mit Liposorber D lässt sich mit Hilfe der zwei verschiedenen Aktivierungswege der Gerinnungskaskade erklären. Durch den Kontakt des Blutes mit der negativ geladenen Oberfläche des Adsorbers kommt es in erster Linie zu einer endogenen Aktivierung des Gerinnungssystems. Entsprechend wurden vorwiegend Elemente des intrinsischen Systems verbraucht.

Die Konzentrationen der körpereigenen Kationen Kalzium und Magnesium werden während einer Apheresebehandlung durch Komplexbildung mit Citrat reduziert. Dies bringt einerseits den großen Vorteil der verminderten Aktivierung des Komplementsystems mit sich, da die Kationen hier als essentielle Cofaktoren bei den Reaktionen des alternativen Wegs dienen<sup>67</sup>. Andererseits spielen sie auch in vielen anderen wichtigen Systemen innerhalb des Körpers eine Rolle und dürfen daher in ihrer Konzentration nicht zu weit abgesenkt werden.

Bei den in dieser Studie untersuchten Behandlungen bewirkte die großzügige Dosierung von Citrat zur sicheren Gerinnungshemmung eine deutliche Absenkung der Konzentrationen des Gesamtkalziums und des ionisierten Kalziums.

Auch hier waren die registrierten Reduktionen deutlich höher als unter DALI und zogen vergleichsweise häufig eine symptomatische Hypokalzämie nach sich.

## **6.6 Unerwünschte Ereignisse**

In 9 von 20 Behandlungen traten unerwünschte Nebenwirkungen auf, die allesamt mit der Antikoagulation assoziiert zu sein scheinen. Patientin 4 erlitt nach ihrer vierten Behandlung eine moderate Nachblutung an der Punktionsstelle in der Ellenbeuge. Die anderen Patienten waren im Verlauf der Studie mit Beschwerden wie Parästhesien, Juckreiz, erschwelter Nasenatmung oder arterieller Hypotension konfrontiert, die durch Hypokalzämie erklärt werden können. Im ersten Fall war höchstwahrscheinlich der zusätzlich zur bereits ausreichenden Gerinnungshemmung mit ACD-A initial verabreichte Heparinbolus für das unerwünschte Ereignis verantwortlich, die für die anderen Nebenwirkungen mutmaßlich ursächliche Hypokalzämie rührte am ehesten von einer zu hoch gewählten Citratdosierung her.

Vergleichbar mit den Ergebnissen einer früheren klinischen Studie zur Charakterisierung von Liposorber D<sup>99</sup> sind aller Wahrscheinlichkeit nach auch die in unserer Arbeit registrierten Nebenwirkungen eher in der mangelnden Erfahrung bezüglich einer idealen, also möglichst niedrigen und dennoch ausreichenden Antikoagulationsdosierung begründet als in einer Unverträglichkeit des Adsorbermaterials.

Das unerwünschte Ereignis jedoch, das zum Ausschluss von Patient 3 geführt hat, bedarf weiterer Nachforschung. Mutmaßlich steht die schwere klinische Unregelmäßigkeit nach seiner zweiten Behandlung im Zusammenhang mit einer Überschreitung der Adsorberkapazität. Es könnte zu einer Sättigung des adsorbierenden Materials und einer vermehrten Leckage von Adsorberpartikeln gekommen sein, die während der ersten Behandlung möglicherweise zu einer Sensibilisierung des Patienten geführt hat. Die nach dem zweiten Kontakt mit dem vermeintlichen Allergen eingetretenen Beschwerden wie Schwindel und Angina pectoris könnten dann im Rahmen einer allergischen Reaktion gesehen werden. Die schlechten Ergebnisse hinsichtlich der Reduktion der Konzentrationen von LDL-C und Lp(a) in den beiden bei Patient 3 durchgeführten Behandlungen jedenfalls deuten ebenfalls auf eine Überlastung des Adsorbers durch eine überhöhte Menge zu adsorbierenden Materials hin (*Tabelle 25*).

Seine DALI-LDL-Apheresebehandlungen waren unter den gleichen Behandlungsmodalitäten (*Tabellen 22 bis 24*) abgehalten worden und über Jahre stets ohne derartige Komplikationen verlaufen. Die gewählte DALI-Säule allerdings enthält 1.250 ml Gel und ist somit fast doppelt so groß wie die Liposorber-D-Säule mit 650 ml. Die Kapazität beider Adsorbergels zur Aufnahme Apoprotein-B-haltiger Lipoproteine liegt in einer Größenordnung von 6-12 mg/ml Gel.

Da während der ersten beiden Behandlungen keinerlei Biokompatibilitätsparameter bestimmt wurden, kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass es während der zweiten Behandlung von Patient 3 zu einer extremen Generation von Bradykinin oder C3a gekommen ist. Stark erhöhte Spiegel dieser Moleküle können jedenfalls Ursache von Schwindel und Angina pectoris sein. Der zeitliche Abstand zwischen dem Ende der Behandlung und dem Eintreten der Beschwerden jedoch spricht gegen diese Hypothese.

## **7 Zusammenfassung**

Atherosklerotische Folgeerkrankungen weisen weltweit eine außerordentlich hohe Prävalenz auf und sind die Ursache zumindest eines jeden vierten Todesfalls in den Industrienationen. Mit der Entstehung des ihnen zu Grunde liegenden Gefäßleidens ist eine Vielzahl von Faktoren assoziiert, unter denen der Hypercholesterinämie eine Schlüsselrolle zukommt. Menschen mit therapiebedürftig erhöhter LDL-Cholesterin-Plasmakonzentration werden vor Behandlungsbeginn unter anderem abhängig von der absoluten Höhe ihres LDL-Cholesterinspiegels einer bestimmten Risikogruppe zugeteilt. Daraufhin werden für die Patienten individuelle LDL-Zielwerte festgelegt und verschiedene Formen lipidsenkender Therapie initiiert. Kann der veranschlagte Wert selbst bei maximaler Dosierung lipidsenkender Medikamente nicht erreicht werden, steht den Betroffenen unter bestimmten Umständen zusätzlich das höchst effektive extrakorporale Verfahren der Lipidapherese zur Verfügung. Unter den erhältlichen Systemen zur selektiven Entfernung von LDL-Partikeln aus dem Blut hat sich z.B. das plasmabasierte Chemoadsorptionsverfahren auf Dextransulfatbasis im klinischen Alltag bewährt.

Der Firma Kaneka, Osaka, Japan, ist es nun gelungen dieses Verfahren weiterzuentwickeln und ein zur LDL-Hämoperfusion geeignetes System zu konstruieren – Liposorber D. Ebenso wie das erste vollblutkompatible Verfahren DALI basiert es auf den Prinzipien der Größenausschlusschromatographie und der elektrostatischen Interaktion zwischen dem polyanionenbeschichteten Adsorbensmaterial und den positiv geladenen Seitenresten des Apolipoproteins B-100.

Die dieser Arbeit zu Grunde liegende klinische Pilotstudie dient der Charakterisierung dieses neuen Adsorbers. Darüber hinaus wurde ein Vergleich mit dem DALI-System erstellt. Zur Beurteilung der beiden Verfahren wurden jeweils 5 Behandlungen an denselben 4 hypercholesterinämischen Patienten mit manifester Atherosklerose durchgeführt. Nachdem vor und nach den ersten beiden Apheresebehandlungen mit Liposorber D lediglich die Lipoproteinkonzentrationen und Routinelaborparameter registriert worden waren, wurden vor und nach

den letzten 3 Behandlungen zusätzlich Biokompatibilitätsparameter (Bradykinin, Komplementfaktor C3a, Elastase,  $\beta$ -Thromboglobulin und Thrombin-Antithrombin-Komplexe) kontrolliert und in der letzten Behandlung ein Gerinnungsfaktorprofil erstellt.

Das Antikoagulationsregime bestand aus einem optionalen Heparinbolus zu Beginn und einer fortwährenden ACD-A-Infusion während der Behandlung. Durchschnittlich wurden rund  $6,27 \pm 1,03$  Liter Blutvolumen binnen  $109 \pm 15$  Minuten bei einer durchschnittlichen Blutflussgeschwindigkeit von rund 60 ml/min prozessiert. Es traten keine schwerwiegenden technischen Störungen auf, keine der Behandlungen musste abgebrochen werden.

Hinsichtlich der effektiven Absenkung der Konzentrationen der atherogenen Lipoproteine LDL-Cholesterin und Lp(a) erzielte Liposorber D mit  $67,7 \pm 7,6\%$  bzw.  $69,2 \pm 3,8\%$  hervorragende Ergebnisse und erwies sich in diesem Teilaspekt dem DALI-System ( $57,3 \pm 7,6\%$  bzw.  $58,8 \pm 7,9\%$ ) als überlegen. Die hohe Wiedergewinnungsquote verschiedener Plasmaproteine, einschließlich des HDL-Cholesterins, der Immunglobuline und des Albumins, belegt die mit DALI ebenbürtige hohe Selektivität des Verfahrens.

Hinsichtlich der Biokompatibilität konnte Liposorber D ausgezeichnete Resultate erzielen. Es kam weder zu einer Aktivierung von Zellen, Gerinnungs- oder Komplementsystem noch zu nennenswerten Veränderungen im Bereich der Zellzahlen. Auch der Anstieg der systemischen Bradykininkonzentration auf maximal  $209,0 \pm 120,4$  fmol/ml war für eine Behandlung mit einem auf negativ geladenem Adsorbensmaterial basierenden Aphereseverfahren moderat und führte zu keinerlei Nebenwirkungen. Die Auswertung der weiteren Routinelaborergebnisse ergab ebenfalls keine relevanten Veränderungen.

Bei der Kontrolle der Konzentrationen der einzelnen Gerinnungsfaktoren fiel auf, dass in erster Linie Komponenten des intrinsischen Systems vom Adsorber aus dem zirkulierenden Blut entfernt wurden. Nach der Apherese war die systemische aPTT folglich auf über 180 Sekunden verlängert. Auch die weiteren untersuchten Gerinnungsparameter wurden im Vergleich zu den DALI-Behandlungen bei gleicher Antikoagulansdosierung deutlich stärker verändert. Abgesehen von einer einmaligen moderaten Nachblutung an der Punktionsstelle bei einer Patientin kam es zu keinerlei thrombotischen oder hämorrhagischen Ereignissen.

Auf Grund des ähnlichen Wirkmechanismus war bei der Behandlung mit Liposorber D ein ähnliches Spektrum möglicher Nebenwirkungen wie bei DALI zu erwarten, tatsächlich waren die aufgetretenen Nebenwirkungen in erster Linie auf die großzügig gewählte Citratdosierung zur sicheren Gerinnungshemmung zurückzuführen. Das ionisierte Kalzium wurde auf durchschnittlich  $1,03 \pm 0,03$  mmol/l abgesenkt und die dadurch hervorgerufenen milden Nebenwirkungen umfassten z.B. Parästhesien und erschwerte Nasenatmung.

In Zukunft sollte auf die Gabe eines Heparinbolus vor der Behandlung grundsätzlich verzichtet, die Heparinzugabe zur Priminglösung reduziert und die Dosierung der Citrat-Antikoagulation zurückhaltender gewählt werden.

Die Ursache für die schwere Nebenwirkung, die zum Ausschluss von Patient 3 nach seiner zweiten Behandlung geführt hat, konnte leider nicht ermittelt werden. Auf dem Nachhauseweg nach der zweiten Behandlung hatte er eine schwere allergische Reaktion gezeigt und Angina-pectoris-Beschwerden entwickelt. Bei der Behandlung dieses äußerst adipösen Patienten war mit über 11 Litern behandelten Blutvolumens wohl die Adsorberkapazität überschritten worden.

Insgesamt wurde das Verfahren den gestellten Anforderungen gerecht. Bei einer hohen Wiedergewinnungsquote physiologischer Plasmaproteine konnte es effektiv atherogene Lipoproteine direkt aus dem Blut entfernen ohne schwerwiegende Unregelmäßigkeiten technischer oder medizinischer Natur zu bewirken. Der geschickte Aufbau des extrakorporalen Kreislaufs erleichterte dem Personal die Inbetriebnahme des Systems und die Betreuung der Patienten.

Sollten sich die hervorragenden Resultate bezüglich der Effektivität, Selektivität und Biokompatibilität bei der Behandlung größerer Patientenkollektive bestätigen und die schwerwiegende allergische Reaktion des in dieser Studie ausgeschlossenen Teilnehmers ein Einzelfall bleiben, stellt Liposorber D eine echte Alternative zu DALI in der Behandlung schwer hypercholesterinämischer Patienten dar.

## 8 Literaturverzeichnis

1.	<b>Adachi H, Niwa A, Shinoda T</b> <i>Prevention of restenosis after coronary angioplasty with low-density lipoprotein apheresis</i> Artif Organs 1995; 19:1243-7
2.	<b>Aengevaeren WR, Kroon AA, Stalenhoef AF, Uijen GJ, van der Werft T</b> <i>Low density lipoprotein apheresis improves regional myocardial perfusion in patients with hypercholesterolemia and extensive coronary artery disease. LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS)</i> J Am Coll Cardiol 1996; 28:1696-704
3.	<b>Agishi T, Kaneko J, Hasuo Y, Hayasaka Y, Sanaka T, Ota T, Amenya H, Sugino N</b> <i>Double Filtration Plasmapheresis with no or minimal amount of blood derivate for substitution</i> (1980) Plasma Exchange, Plasmapheresis, Plasma Separation; 53-57 Siebert HG (editor) Schattauer, Stuttgart
4.	<b>Arden CI, Katzmarzyk PT, Janssen I, Church T, Blair SN</b> <i>Revised Adult Treatment Panel III guidelines and cardiovascular disease mortality in men attending a preventive medical clinic</i> Circulation 2005; 112:1478-85
5.	<b>Arntz HR, Agrawal R, Wunderlich W, Schnitzer L, Stern R, Fischer F, Schultheiss HP</b> <i>Beneficial effects of pravastatin (<math>\pm</math> colstyramin/niacin) initiated immediately after a coronary event (the randomized Lipid-Coronary Artery Disease [L-CAD] Study)</i> Am J Cardiol 2000; 86:1293-8
6.	<b>Asahi T, Yamamoto T, Kutsuki H</b> <i>Blood purification therapies using dextran sulfate cellulose columns Liposorber and Selesorb</i> Ther Apher Dial 2003; 7:73-7
7.	<b>Blankenhorn DH, Azen SP, Krams DM, Mack WJ, Cashin-Hemphill L, Holdis HN, DeBoer LW, Mahler PR, Mateller MJ, Vailas LI, Alaupovic P, Hirsch LJ</b> <i>MARS Research Hroup: Coronary angiographic changes with lovastatin therapy: The Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS)</i> Ann Intern Med 1993; 119:967-76
8.	<b>Blasetto JW, Stein EA, Brown WV, Chitra R, Raza A</b> <i>Efficacy of rosuvastatin compared with other statins at selected starting doses in hypercholesterolemic patients and in special population groups</i> Am J Cardiol 2003; 91 (Suppl):3C-10C
9.	<b>Borberg H, Gaczkowski A, Hombach V, Oette K, Stoffel W</b> <i>Treatment of familial hypocholesterolemia by means of specific immunoadsorption</i> J Clin Apher 1988; 4:59-65
10.	<b>Bosch T</b> <i>Lipidapherese: Indikation – Methodik – Differentialtherapie</i> Nieren- und Hochdruckkrankheiten 1992; 21:89-102
11.	<b>Bosch T</b> <i>Therapeutic apheresis – State of the art in the year 2005</i> Ther Apher Dial 2005; 9:459-68
12.	<b>Bosch T</b> <i>Klinische LDL-Adsorption an Dextransulfat</i> Mitt Klein Nephrol 1990; 14:69-72
13.	<b>Bosch T</b> <i>Practical aspects of direct adsorption of lipoproteins from whole blood by DALI LDL-apheresis</i> Transfus Apher Sci 2004; 31:83-8. Erratum in: Transfus Apheresis Sci 2004; 31:81
14.	<b>Bosch T</b> <i>State of the art of lipid apheresis</i> Artif Organs 1996; 20:292-5



15.	<b>Bosch T, Blumenstein M, Dendorfer U, Samtleben W, Schmidt B, Gurland HJ</b> <i>Klinische LDL-Adsorption an Dextransulfat mit automatischer on-line Adsorbergeneration bei Hyperlipoproteinämie</i> (1989) Innovative Aspekte der klinischen Medizin, 1st edition Gurland HJ, Koch KM, Schoeppe W, Scigalla P (editors); 38-51 Springer Verlag, Berlin
16.	<b>Bosch T, Heinemann O, Duhr C, Wendler T, Keller C, Fink E, Kirschner T, Klebert S, Samtleben W</b> <i>Effect of low-dose citrate anticoagulation on the clinical safety and efficacy of direct adsorption of lipoproteins (DALI apheresis) in hypercholesterolemic patients: a prospective controlled clinical trial</i> Artif Organs 2000; 24:790-6
17.	<b>Bosch T, Lennertz A, Schmidt B, Fink E, Keller C, Toepfer M, Dräger J, Samtleben W</b> <i>DALI apheresis in hyperlipidemic patients: biocompatibility, efficacy, and selectivity of direct adsorption of lipoproteins from whole blood</i> Artif Organs 2000; 24:81-90
18.	<b>Bosch T, Schmidt B, Blumenstein M, Gurland HJ</b> <i>Lipid apheresis by hemoperfusion: in vitro efficacy and ex vivo biocompatibility of a new low-density lipoprotein adsorber compatible with human whole blood</i> Artif Organs 1993; 17:640-52
19.	<b>Bosch T, Schmidt B, Kleophas W, Gillen C, Otto V, Passlick-Deetjen J, Gurland HJ</b> <i>LDL hemoperfusion--a new procedure for LDL apheresis: first clinical application of an LDL adsorber compatible with human whole blood</i> Artif Organs 1997; 21:977-82
20.	<b>Bosch T, Schmidt B, Kleophas W, Tersteegen B, Leschke M, Otto V, Passlick, Deetjen J, Gurland HJ</b> Clinical efficacy and biocompatibility of the first LDL-adsorber compatible with human whole blood Int J Artif Organs 1995; 18:417
21.	<b>Bosch T, Seidel D, Gurland HJ</b> <i>Efficacy of lipid apheresis: definitions and influencing factors</i> Int J Artif Organs 1995; 18:210-5
22.	<b>Bosch T, Wendler T</b> <i>Efficacy and safety of DALI-LDL-apheresis in two patients treated with the angiotensin II-receptor 1 antagonist losartan</i> Ther Apher Dial 2004; 8:269-74
23.	<b>Bosch T, Wendler T</b> <i>State of the art of low-density lipoprotein apheresis in the year 2003</i> Ther Apher Dial 2004; 8:76-9
24.	<b>Bosch T, Wendler T, Jaeger BR, Samtleben W</b> <i>Improvement of hemorheology by DALI apheresis: acute effects on plasma viscosity and erythrocyte aggregation in hypercholesterolemic patients</i> Ther Apher 2001; 5:372-6
25.	<b>Bosch T, Yokoyama S, Yamamoto A, Gurland HJ</b> <i>Influence of plasma therapy on lipid removal and HDL subfractions in familial hypercholesterolemic patients</i> Abstract book, 2 World Apheresis Association Congress; 178 Ottawa 1988
26.	<b>Boullier A, Bird DA, Chang MK, Dennis EA, Friedman P, Gillotre-Taylor K, Horkko S, Palinski W, Quehenberger O, Shaw P, Steinberg D, Terpstra V, Witztum JL</b> <i>Scavenger receptors, oxidized LDL, and atherosclerosis</i> Ann NY Acad Sci 2001; 947:214-22; discussion 222-3
27.	<b>Brown BG, Zhao XQ, Sacco DE, Albers JJ</b> <i>Lipid lowering and plaque regression. New insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease</i> Circulation 1993; 87:1781-91
28.	<b>Brown MS, Goldstein JL</b> <i>The SREBP pathway: Regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor</i> Cell 1997; 89:331-40

29.	<b>Brown MS, Goldstein JL</b> <i>A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis</i> Science 1986; 232:34-47
30.	<b>Chisolm GM, Steinberg D</b> <i>The oxidative modification hypotheses of atherogenesis: an overview</i> Free Radic Biol Med 2000; 28:1815-26
31.	<b>Civeira F</b> <i>Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia</i> Atherosclerosis 2004; 173:55-68
32.	<b>Cushing SD, Berliner JA, Valente AJ, Territo MC, Navab M, Parhami F, Gerrity R, Schwartz CJ, Fogelman AM</b> <i>Minimally modified low density lipoprotein induces monocyte chemotactic protein 1 in human endothelial cells and smooth muscle cells</i> Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87:5134-8
33.	<b>Cybulski MI, Iiyama K, Li H, Zhu S, Chen M, Iiyama M, Davis V, Gutierrez-Ramos JC, Connelly PW, Milstone DS</b> <i>A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis</i> J Clin Invest 2001; 107:1255-62
34.	<b>Dartsch PC, Bauriedel G, Schinko I, Weiss HD, Hofling B, Betz E</b> <i>Cell constitution and characteristics of human atherosclerotic plaques selectively removed by percutaneous atherectomy</i> Atherosclerosis 1989; 80:149-57
35.	<b>Davidson MH, McGarry T, Bettis R, Melani L, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R, Sun S, Veltri EP</b> <i>Ezetemibe coadministered with simvastatin in 688 patients with primary hypercholesterolemia</i> Am Coll Cardiol 2002; 40:2125-35
36.	<b>Davies MJ, Thomas AC</b> <i>Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death</i> N Engl J Med 1984; 310:1137-40
37.	<b>Derfler K</b> <i>Familiäre Hypercholesterinämie</i> Journal für Kardiologie 2002; 9:304-6
38.	<b>Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM Jr</b> <i>Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study</i> J Am Med Assoc 1998; 279:1615-22
39.	<b>Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R, Yang B, Veltri EP</b> <i>Ezetemibe Study Group: Efficacy and safety of a new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetemibe, in patients with primary hypercholesterolemia</i> Am J Cardiol 2002; 90:1092-7
40.	<b>Empen K, Otto C, Brödl UC, Parhofer KG</b> <i>The effects of three different LDL-apheresis methods on the plasma concentrations of E-selectin, VCAM-1, and ICAM-1</i> J Clin Apher 2002; 17:38-43
41.	<b>Faggiotto A, Ross R</b> <i>Studies of hypercholesterolemia in the nonhuman primate. II. Fatty streak conversion to fibrous plaque</i> Arteriosclerosis 1984; 4:341-56
42.	<b>Faggiotto A, Ross R, Harker L</b> <i>Studies of hypercholesterolemia in the nonhuman primate. I. Changes that lead to fatty streak formation</i> Arteriosclerosis 1984; 4:323-40
43.	<b>Fan J, Watanabe T</b> <i>Inflammatory reactions in the pathogenesis of atherosclerosis</i> J Atheroscler Thromb 2003; 10:63-71

44.	<b>Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V et al.</b> <i>Helsinki Heart Study: Primary prevention trial with Gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety in treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease</i> N Engl J Med 1987; 317:1237-45
45.	<b>Gagne C, Bays HE, Weiss Sr, Mata P, Quinto K, Melino M, Cho M, Musliner TA, Gumbiner B</b> <i>Ezetemibe Study Group: Efficacy and safety of ezetemibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia</i> Am J Cardiol 2002; 90:1084-91
46.	<b>Gardner P, Hudson BL</b> <i>Advance report of final mortality statistics, 1993</i> Monthly Vital Statistics Report USDHHS 1996; 44:12-13
47.	<b>Ginsberg HN</b> <i>Lipoprotein physiology</i> Endocrinol Metab Clin North Am 1998; 27:503-19
48.	<b>Goldammer A, Wiltchnig S, Heinz G, Jansen M, Stulnig T, Horl WH, Derfler K</b> <i>Atorvastatin in low-density lipoprotein apheresis-treated patients with homozygous and heterozygous familial hypercholesterolemia</i> Metabolism 2002; 51:976-80
49.	<b>Goldstein JL, Brown MS</b> <i>Familial hypercholesterolemia: identification of a defect in the regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity associated with overproduction of cholesterol</i> Proc Natl Acad Sci USA 1973; 70:2804-8
50.	<b>Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS</b> <i>Familial Hypercholesterolemia</i> (2001) The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease Vol.2, 8 <sup>th</sup> edition Valle D (editor) McGraw-Hill, New York, NY; 2863-913
51.	<b>Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ; Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program</b> <i>Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines</i> J Am Coll Cardiol 2004; 44:720-32
52.	<b>Hagen E, Istad H, Ose L, Bodd E, Eriksen HM, Selvig V, Bard JM, Fruchart JC, Borge M, Wolf MC et al.</b> <i>Fluvastatin efficacy and tolerability in comparison with colestyramine</i> Eur J Clin Pharmacol 1994; 46:445-9
53.	<b>Hansson GK, Seifert PS, Olsson G, Bondjers G</b> <i>Immunohistochemical detection of macrophages and T lymphocytes in atherosclerotic lesions of cholesterol-fed rabbits</i> Arterioscl Thromb 1991; 11:745-750
54.	<b>Haris M, Davis W, Brown WV</b> <i>Ezetemibe</i> Drugs Today 2003; 39:229-47
55.	<b>Heart Protection Study Collaborative Group</b> <i>MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomized placebo-controlled trial</i> Lancet 2002; 360:7-22
56.	<b>Hoeg JM</b> <i>Lipoproteins and atherogenesis</i> Endocrinol Metab Clin North Am 1998; 27:569-84
57.	<b>Hoffmann U, Derfler K, Haas M, Stadler A, Brady TJ, Kostner K</b> <i>Effects of combined low-density lipoprotein apheresis and aggressive statin therapy on coronary calcified plaque as measured by computed tomography</i> Am J Cardiol 2003; 91:461-4

58.	<b>Holmes DT, Schick BA, Humphries KH, Frohlich J</b> <i>Lipoprotein(a) is an independent risk factor for cardiovascular disease in heterozygous familial hypercholesterolemia</i> Clin Chem 2005; 51:2067-73
59.	<b>Hombach V, Borberg H, Gadzowski A, Oette K, Stoffel W</b> Regression der Koronarsklerose bei familiärer Hypercholesterinämie IIa durch spezifische LDL-Apherese Dtsch Med Wochenschr 1986; 111:1709-15
60.	<b>Hopkins PN</b> <i>Familial hypercholesterolemia--improving treatment and meeting guidelines</i> Int J Cardiol 2003; 89:13-23
61.	<b>Hunninghake DB, Stein EA, Bremner WF, Greenland P, Demke DM, Oliphant TH</b> <i>Dose-response study of colestipol tablets in patients with moderate hypercholesterolemia</i> Am J Ther 1995; 2:180-9
62.	<b>Insull W Jr, Marquis NR, Tsianco MC</b> <i>Comparison of the efficacy of questran light, a new formulation of colestyramin powder, to regular questran in maintaining lowered plasma cholesterol levels</i> Am J Cardiol 1991; 67:501-5
63.	<b>Insull W Jr, Toth P, Mullican W, Hunninghake D, Burke S, Donovan JM, Davidson MH</b> <i>Effectiveness of colesevelam hydrochloride in decreasing LDL cholesterol in patients with primary hypercholesterolemia: a 24-week randomized controlled trial</i> Mayo Clin Proc 2001; 76:971-82
64.	<b>Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D</b> <i>Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus Simvastatin, lovastatin and Fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study)</i> Am J Cardiol 1998; 81:582-7
65.	<b>Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, Cain VA, Blasetto JW</b> <i>STELLAR Study Group: Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin and pravastatin across doses (STELLAR Trial)</i> Am J Cardiol 2003; 93:152-60
66.	<b>Kane JP, Malloy MJ</b> <i>Disorders of lipoprotein metabolism</i> (2001) Basic and Clinical Endocrinology, 6 <sup>th</sup> Edition (716-44) Greenspan FS, Gardner DG (editors) Lange Medical Publications, CA, USA
67.	<b>Kazatchkine MD, Fearon DT, Metcalfe DD, Rosenberg RD, Austen KF</b> <i>Structural determinants of the capacity of heparin to inhibit the formation of the human amplification C3 convertase</i> J Clin Invest 1981; 67:223-8
68.	<b>Keller C</b> <i>Treatment of severe familial hypercholesterolemia: Comparison of different forms of plasmapheresis</i> (1990) Treatment of severe hypercholesterolemia in the prevention of coronary heart disease – 2; 223-6 Gotto AM, Mancini M, Richter WO, Schwandt P Karger, Basel
69.	<b>Khachadurian AK, Uthman SM</b> <i>Experiences with homozygous cases of familial hypercholesterolemia. A report of 52 patients</i> Nutr Metab 1973; 15:132-40
70.	<b>Kitano Y, Thompson GR</b> <i>Role of LDL apheresis in the management of hypercholesterolaemia</i> Transfus Sci 1993; 14:269-80
71.	<b>Klingel R, Fassbender C, Fischer I, Hattenbach L, Gumbel H, Pulido J, Koch F</b> <i>Rheopheresis for age-related macular degeneration: a novel indication for therapeutic apheresis in ophthalmology</i> Ther Apher 2002; 6:271-81

72.	<b>Klingel R, Fassbender T, Fassbender C, Gohlen B</b> <i>From membrane differential filtration to lipidfiltration: technological progress in low-density lipoprotein apheresis</i> Ther Apher Dial 2003; 7:350-8
73.	<b>Knisel W, Pfohl M, Muller M, Besenthal I, di Niculo A, Voelker W, Risler T, Eggstein M</b> <i>Comparative long-term experience with immunoadsorption and dextran sulfate cellulose adsorption for extracorporeal elimination of low-density lipoproteins</i> Clin Investig 1994; 72:660-8
74.	<b>Knopp RH, Dujovne CA, LeBeaut A, Lipka LJ, Suresh R, Velti EP</b> <i>Ezetemib Study Group. Evaluation of the efficacy, safety, and tolerability of ezetemibe in primary hypercholesterolemia: a pooled analysis from two controlled phase II clinical studies</i> Int J Clin Pract 2003; 57:363-8
75.	<b>Kojima S, Harada-Shiba M, Toyota Y, Kimura G, Tsushima M, Kuramochi M, Sakata T, Uchida K, Yamamoto A, Omae T</b> <i>Changes in coagulation factors by passage through a dextran sulfate cellulose column during low-density lipoprotein apheresis</i> Int J Artif Organs 1992; 15:185-90
76.	<b>Koll RA</b> <i>LDL-Therasorb immunoadsorption for the treatment of severe hypercholesterolemia refractory to conventional therapy</i> Ther Apher 1998; 2:142-6
77.	<b>Kroon AA, Aengevaeren WR, van der Werf T, Uijen GJ, Reiber JH, Bruschke AV, Stalenhoef AF</b> <i>LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). Effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis</i> Circulation 1996; 93:1826-35
78.	<b>Kroon AA, Swinkels DW, van Dongen PW, Stalenhoef AF</b> <i>Pregnancy in a patient with homozygous familial hypercholesterolemia treated with long-term low-density lipoprotein apheresis</i> Metabolism 1994; 43:1164-70
79.	<b>Kume N, Cybulski MI, Gimbrone MA Jr</b> <i>Lysophosphatidylcholine, a component of atherogenic lipoproteins, induces mononuclear leukocyte adhesion molecules in cultured human and rabbit arterial endothelial cells</i> J Clin Invest 1992; 90:1138-44
80.	<b>Kushwaha RS</b> <i>Female sex steroid hormones and lipoprotein metabolism</i> Curr Opin Lipidol 1992; 3:167
81.	<b>LaRosa JC</b> <i>Women, dyslipoproteinemia, and estrogens</i> Endocrinol Metab Clin North Am 1998; 27:627-39
82.	<b>Li H, Cybulski MI, Gimbrone MA Jr, Libby P</b> <i>An atherogenic diet rapidly induces VCAM-1, a cytokine-regulatable mononuclear leukocyte adhesion molecule in rabbit aortic endothelium</i> Arterioscler Thromb 1993; 13:197-204
83.	<b>Lipids Research Clinics Program: The Lipids Research Clinics Primary Prevention Trial Results I: Reduction in incidence of coronary heart disease</b> J Am Med Assoc 1984; 251:351
84.	<b>Lipids Research Clinics Program: The Lipids Research Clinics Primary Prevention Trial Results II: The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering</b> J Am Med Assoc 1984; 251:365
85.	<b>Mabuchi H, Higashikata T, Kawashiri M</b> <i>Clinical applications of long-term LDL-apheresis on and beyond refractory hypercholesterolemia</i> Transfus Apher Sci 2004; 30:233-43
86.	<b>Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, Kajinami K, Miyamoto S, Ueda K, Takegoshi T</b> <i>Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Hokuriku-FH-LDL-Apheresis Study Group</i> Am J Cardiol 1998; 82:1489-95

87.	<b>Malloy MJ, Kane JP</b> <i>Agents used in hyperlipidemia</i> (2001) Basic and Clinical Pharmacology, 8 <sup>th</sup> edition; 581-95 Katzung BG (editor) Lange Medical Books/McGraw-Hill, CA, USA
88.	<b>Maron DJ, Fazio S, Linton MF</b> <i>Current perspectives on statins</i> Circulation 2000; 101:207-13
89.	<b>Mata P, Alonso R, Badimon JJ</b> <i>Risk-benefit assessment of simvastatin in patients with familial hypercholesterolemia</i> Drug Saf 2003; 26:769-86
90.	<b>Matsuzaki M, Hiramori K, Imaizumi T, Kitabatake A, Hishida H, Nomura M, Fuji T, Sakuma I, Fukami K, Hinda T, Ogawa H, Yamagishi M</b> <i>Intravascular ultrasound evaluation of coronary plaque regression by low density lipoprotein-apheresis in familial hypercholesterolemia: the Low Density Lipoprotein-Apheresis Coronary Morphology and Reserve Trial (LACMART)</i> J Am Coll Cardiol 2002; 40:220-7
91.	<b>McCrindle BW, Helden E, Cullen-Dean G, Conner WT</b> <i>A randomized crossover trial of combination pharmacologic therapy in children with familial hypercholesterolemia</i> Pediatr Res 2002; 51:715-21
92.	<b>McMurray HF, Parthasarathy S, Steinberg D</b> <i>Oxidatively modified low density lipoprotein is a chemoattractant for human T lymphocytes</i> J Clin Invest 1993; 92:1004-8
93.	<b>Muso E, Mune M, Fujii Y, Imai E, Ueda N, Hatta K, Imada A, Miki S, Kuwahara T, Takamitsu Y, Takemura T, Tsubakihara Y</b> <i>Low density lipoprotein apheresis therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome. Kansai-FGS-Apheresis Treatment (K-FLAT) Study Group</i> Kidney Int Suppl 1999; 71:S122-5
94.	<b>Myant NB</b> <i>The Biology of Cholesterol Related Steroids</i> Heinemann UK 1981
95.	<b>Nadler SB, Hidalgo JU, Bloch T</b> <i>Prediction of blood volume in normal human adults</i> Surgery 1962; 51:224-32
96.	<b>Nakao T, Yoshino M, Matsumoto H, Okada T, Han M, Hidaka H, Shino T, Yamada C, Nagaoka Y, Miyahara</b> <i>Low-density lipoprotein apheresis retards the progression of hyperlipidemic overt diabetic nephropathy</i> Kidney Int Suppl 1999; 71:S206-9
97.	<b>Ose L</b> <i>An update on familial hypercholesterolaemia</i> Ann Med 1999 ; 31(Suppl 1):13-8
98.	<b>Otto C, Geiss HC, Donner MG, Parhofer KG, Schwandt P</b> <i>Influence of atorvastatin versus simvastatin on fibrinogen and other hemorheological parameters in patients with severe hypercholesterolemia treated with regular low-density lipoprotein immunoadsorption apheresis</i> Ther Apher 2000; 4:244-8
99.	<b>Otto C, Kern P, Bambauer R, Kallert S, Schwandt P, Parhofer KG</b> <i>Efficacy and safety of a new whole-blood low-density lipoprotein apheresis system (Liposorber D) in severe hypercholesterolemia</i> Artif Organs 2003; 27:1116-22
100.	<b>Parhofer KG, Geiss HC, Schwandt P</b> <i>Efficacy of different low-density lipoprotein apheresis methods</i> Ther Apher 2000; 4:382-5
101.	<b>Park JW, Merz M, Braun P</b> <i>Regression of transplant coronary artery disease during chronic low-density lipoprotein-apheresis</i> J Heart Lung Transplant 1997; 16:290-7

102.	<b>Parthasarathy S, Steinberg D, Witztum JL</b> <i>The role of oxidized low-density lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis</i> Annu Rev Med 1992; 43:219-25
103.	<b>Pekkanen J, Linn S, Heiss G, Suchindran CM, Leon A, Rifkind BM, Tyroler HA</b> <i>Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease</i> N Engl J Med 1991; 324:60-1
104.	<b>Pravastatin Multicenter Study Group II</b> <i>Comparative efficacy and safety of pravastatin and cholestyramine alone and combined in patients with hypercholesterolemia</i> Arch Intern Med 1993; 153:1321-9
105.	<i>Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group</i> N Engl J Med 1998; 339:1349-57
106.	<b>Pullinger CR, Kane JP, Malloy MJ</b> <i>Primary hypercholesterolemia: genetic causes and treatment of five monogenic disorders</i> Expert Rev Cardiovasc Ther 2003; 1:107-19
107.	<b>Quinn MT, Parthasarathy S, Fong LG, Steinberg D</b> <i>Oxidatively modified low density lipoproteins: a potential role in recruitment and retention of monocyte/macrophages during atherogenesis</i> Proc Natl Acad Sci USA 1987; 84:2995-8
108.	<b>Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH</b> <i>Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment</i> J Clin Invest 2003; 111:1795-1803
109.	<b>Richter WO, Donner MG, Schwandt P</b> <i>Three low density lipoprotein apheresis techniques in treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a long-term evaluation</i> Ther Apher 1999; 3:203-8
110.	<b>Rifkind BM</b> <i>Clinical trials of reducing low-density lipoprotein concentrations</i> Endocrinol Metab Clin North Am 1998; 27:585-95
111.	<b>Roberts WC</b> <i>The rule of 5 and the role of 7 in lipid-lowering by statin drugs</i> Am J Cardiol 1997; 82:106-7
112.	<b>Rosenfeld ME, Chait A, Bierman EL, Tsukada T, Gown AM, Ross R</b> <i>Fatty streak expansion and maturation in Watanabe Heritable Hyperlipemic and comparably hypercholesterolemic fat-fed rabbits</i> Arteriosclerosis 1987; 7: 24-34
113.	<b>Rosenfeld ME, Tsukada T, Gown AM, Ross R</b> <i>Fatty streak initiation in Watanabe Heritable Hyperlipemic and comparably hypercholesterolemic fat-fed rabbits</i> Arteriosclerosis 1987; 7:9-23
114.	<b>Rosenson RS, Lowe GD</b> <i>Effects of lipids and lipoproteins on thrombosis and rheology</i> Atherosclerosis 1998; 140:271-80
115.	<b>Rosenson RS, Tangney CC</b> <i>Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction</i> J Am Med Assoc 1998; 279:1643-50
116.	<b>Ross R</b> <i>The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s</i> Nature 1993; 362:801-9
117.	<b>Ross R</b> <i>Atherosclerosis – an inflammatory disease</i> N Engl J Med 1999; 340:115-26
118.	<b>Rossouw JE</b> <i>Lipid-lowering interventions in angiographic trials</i> Am J Cardiol 1995; 78:86-C

119.	<b>Rubba P, Iannuzzi A, Postiglione A, Scarpato N, Montefusco S, Gnasso A, Nappi G, Cortese C, Mancini M</b> <i>Hemodynamic changes in the peripheral circulation after repeat low density lipoprotein apheresis in familial hypercholesterolemia</i> Circulation 1990; 81:610-6
120.	<b>Sacks FM, Pfeffer MA, Moya LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, War-nica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E</b> <i>The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with aver-age cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators</i> N Engl J Med 1996; 335:1001-9
121.	<b>Sampietro T, Bigazzi F, DalPino B, Fusaro S, Sassi G, Marchetti CC, Sambucetti G, Tuomi M, Pandi O, Bionda A</b> <i>Improvements of myocardial blood flows by single LDL apheresis assessed with PET</i> International Symposium on Atherosclerosis 2000; Abstract WeP35-W26 Stockholm, Sweden
122.	<b>Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomized trial of cholesterol lowering 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study</b> Lancet 1994; 344:1383-9
123.	<b>Schaefer EJ, Brousseau ME</b> <i>Diet, lipoproteins, and coronary heart disease</i> Endocrinol Metab Clin North Am 1998; 27:711-32
124.	<b>Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Jenner JL, McNamara JR, Ordovas JM, Davis CE, Abola-fia JM, Lippel K, Levy RI</b> <i>Lipoprotein(a) levels and risk of coronary heart disease in men. The lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial</i> J Am Med Assoc 1994; 271:999-1003
125.	<b>Schaumann D, Welch-Wichary M, Voss A, Schmidt H, Olbrich CJ</b> <i>Prospective cross-over comparisons of three low-density lipoprotein (LDL)-apheresis meth-ods in patients with familial hypercholesterolaemia</i> Eur J Clin Invest 1996; 26:1033-8
126.	<b>Schettler V, Wieland E, Armstrong VW, Kleinoeder T, Grunewald RW, Muller GA</b> <i>Participants of the Gottingen Consensus Conferences: First steps toward the establishment of a German low-density lipoprotein-apheresis registry: recommendations for the indication and for quality management</i> Ther Apher 2002; 6:381-3
127.	<b>Schmaldienst S, Banyai S, Stulnig TM, Heinz G, Jansen M, Horl WH, Derfler K</b> <i>Prospective randomised cross-over comparison of three LDL-apheresis systems in statin pretreated patients with familial hypercholesterolaemia</i> Atherosclerosis 2000; 151:493-9
128.	<b>Schneck DW, Knopp RH, Ballantyne CM, McPherson R, Chitra RR, Simonson SG</b> <i>Comparative effects of rosuvastatine and atorvastatin across their dose ranges in patients with hypercholesterolemia and without active arterial disease</i> Am J Cardiol 2003; 91:33-41
129.	<b>Schuff-Werner P</b> <i>The effect of DALI on the plasmatic coagulation</i> Lecture in the 2. Dali Symposium, Munich; 1998
130.	<b>Schwaner I, von Bayer H, Bimmermann A, Schwerdtfeger R, Mielenz W</b> <i>Comparison of various LDL techniques in terms of protein and lipoprotein handling: degree of specificity and safety and cost/efficiency relationship (1990)</i> Treatment of severe hypercholesterolemia in the prevention of coronary heart disease – 2; 243-52 Gotto AM, Mancini M, Richter WO, Schwandt P Karger, Basel
131.	<b>Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Walters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T</b> <i>MIRACL Study Investigators: Effects of atorvastatin on early recurrent ischaemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial</i> J Am Med Assoc 2001; 285:1711-8



132.	<b>Shepherd J</b> <i>Mechanisms of action of bile acid sequestrants and other lipid-lowering drugs</i> Cardiology 1989; 76 (Suppl 1):65-71
133.	<b>Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ</b> <i>West Scotland Coronary Prevention Study Group: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia</i> N Engl J Med 1995; 333:1301-7
134.	<b>Smith EB</b> <i>Transport, interactions and retention of plasma proteins in the intima: the barrier function of the internal elastic lamina</i> Eur Heart J 1990; 11:72-81
135.	<b>Soutar AK, Naoumova RP, Traub LM</b> <i>Genetics, clinical phenotype, and molecular cell biology of autosomal recessive hypercholesterolemia</i> Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23:1963-70
136.	<b>Steinberg D</b> <i>Atherogenesis in perspective: hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime</i> Nat Med 2002; 8:1211-7
137.	<b>Steinberg D</b> <i>Thematic review series: The Pathogenesis of Atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy, part I</i> J Lipid Res 2004; 45:1583-93
138.	<b>Steinberg D</b> <i>Thematic review series: the pathogenesis of atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy: part II: the early evidence linking hypercholesterolemia to coronary disease in humans</i> J Lipid Res 2005; 46:179-90
139.	<b>Steinberg D</b> <i>Thematic review series: The Pathogenesis of Atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy, part III: Mechanistically defining the role of hyperlipidemia in the pathogenesis</i> J Lipid Res 2005; 46:2037-51
140.	<b>Steinberg D</b> <i>The cholesterol controversy is over. Why did it take so long?</i> Circulation 1989; 80:1070-8
141.	<b>Steinbrecher UP, Parthasarathy S, Leake DS, Witztum JL, Steinberg D</b> <i>Modification of low density lipoprotein by endothelial cells involves lipid peroxidation and degradation of low density lipoprotein phospholipids</i> Proc Natl Acad Sci USA 1984; 81:3883-7
142.	<b>Suckfüll M</b> <i>Hearing Loss Study Group: Fibrinogen and LDL apheresis in treatment of sudden hearing loss: a randomised multicentre trial</i> Lancet 2002; 360:1811-7. Erratum in: Lancet 2003; 361:1916
143.	<b>Tamai O, Matsuoka H, Itabe H, Wada Y, Kohno K, Imaizumi T</b> <i>Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans</i> Circulation 1997; 95:76-82
144.	<b>Tatami R, Inoue N, Itoh H, Kishino B, Koga N, Nakashima Y, Nishide T, Okamura K, Saito Y, Teramoto T et al.</b> <i>Regression of coronary atherosclerosis by combined LDL-apheresis and lipid-lowering drug therapy in patients with familial hypercholesterolemia: a multicenter study. The LARS Investigators</i> Atherosclerosis 1992; 95:1-13
145.	<b>The Expert Panel</b> <i>Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)</i> J Am Med Assoc 2001; 285:2486-97

146.	<b>Thompson GR</b> <i>LDL apheresis</i> Atherosclerosis 2003; 167:1-13
147.	<b>Thompson GR, Lowenthal R, Myant NB</b> <i>Plasma exchange in the management of homozygous familial hypercholesterolaemia</i> Lancet 1975; 1:1208-11
148.	<b>Thompson GR, Maher VM, Matthews S, Kitano Y, Neuwirth C, Shortt MB, Davies G, Rees A, Mir A, Prescott RJ et al.</b> <i>Familial Hypercholesterolaemia Regression Study: a randomised trial of low-density-lipoprotein apheresis</i> Lancet 1995; 345:811-6
149.	<b>Thompson GR, Miller JP, Breslow JL</b> <i>Improved survival of patients with homozygous familial hypercholesterolaemia treated with plasma exchange</i> Br Med J (Clin Res Ed) 1985; 291:1671-3
150.	<b>Vuorio AF, Kovanen TK, Gylling H</b> <i>Hypolipidemic treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia: a lifelong challenge</i> Expert Rev Cardiovasc Ther 2004; 2:405-15
151.	<b>Watanabe T, Hirata M, Yoshikawa Y, Nagafuchi Y, Toyoshima H</b> <i>Role of macrophages in atherosclerosis. Sequential observations of cholesterol-induced rabbit aortic lesions by the immunoperoxidase technique using monoclonal antimacrophage antibody</i> Lab Invest 1985; 53:80-90
152.	<b>Waters D, Higginson L, Gladstone P, Kimball B, Le May M, Boccuzzi SJ, Lesperance J and the CCAIT Study Group</b> <i>Effects of monotherapy with an HMG-CoA reductase inhibitor on the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitative arteriography: The Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial</i> Circulation 1994; 89:959-68
153.	<b>West RJ, Lloyd JK, Leonard JV</b> <i>Long-term follow-up of children with familial hypercholesterolaemia treated with cholestyramine</i> Lancet 1980; 2:873-5
154.	<b>Wilkinson CF, Hunt EA, Fliegelman MT</b> <i>Essential familial hypercholesterolemia</i> Ann Intern Med 1948; 29:671-86
155.	<b>Wright RS, Murphy JG, Bybee KA, Kopecky SL, LaBlanche JM</b> <i>Statin Lipid-lowering therapy for acute myocardial infarction and unstable angina: efficacy and mechanism of benefit</i> Mayo Clin Proc 2002; 77:1085-92
156.	<b>Yamamoto A, Harada-Shiba M, Endo M, Kusakabe N, Tanioka T, Kato H, Shoji T</b> <i>The effect of ezetimibe on serum lipids and lipoproteins in patients with homozygous familial hypercholesterolemia undergoing LDL-apheresis therapy</i> Atherosclerosis 2005 (epub)
157.	<b>Yamamoto A, Harada-Shiba M, Kawaguchi A, Oi K, Kubo H, Sakai S, Mikami Y, Imai T, Ito T, Kato H, Endo M, Sato I, Suzuki Y, Hori H</b> <i>The effect of atorvastatin on serum lipids and lipoproteins in patients with homozygous familial hypercholesterolemia undergoing LDL-apheresis therapy</i> Atherosclerosis 2000; 153:89-98
158.	<b>Yokoyama S, Hayashi R, Satani M, Yamamoto A</b> <i>Selective removal of low density lipoprotein by plasmapheresis in familial hypercholesterolemia</i> Arteriosclerosis 1985; 5:613-22
159.	<b>Ziajka P</b> <i>Role of low-density lipoprotein apheresis</i> Am J Cardiol 2005; 96 (Suppl.):67E-69E

## **9 Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Dr. rer. nat. Thomas Bosch für die vertrauensvolle Überlassung des Themas der Arbeit. Ohne seine geduldige und umfassende Unterstützung wäre es mir unmöglich gewesen in die Tiefe der Thematik vorzudringen. Für die Ausarbeitung dieser Dissertation waren seine wertvollen Anregungen und kritische Beurteilung von entscheidender Bedeutung. Außerdem ermöglichte er mir in ungezwungenen Gesprächen einen Einblick in wichtige Aspekte alltäglicher ärztlicher Tätigkeit.

Auch für die außergewöhnlich hilfsbereite Betreuung durch Frau Dr. med. Andrea Lennertz möchte ich mich ausdrücklich bedanken. Durch ihre stets kompetente und bereitwillige Beratung sowie die kritische Durchsicht meiner Arbeit hat sie großen Anteil an der Fertigstellung der Dissertation.

Bei Herrn Simon Gahr möchte ich mich für die gewandte Einweisung in die Raffinessen der computergestützten Auswertung und sein Engagement bei der eigenständigen Bearbeitung eines großen Teils der Daten der klinischen Chemie bedanken.

Die Leistung von Frau Ulrike Belschner bei der Durchführung der ELISAs zur Bestimmung der Plasmakonzentration spezieller Parameter sei ebenfalls anerkennend und dankend erwähnt.

Herrn Professor Dr. rer. nat. Dr. med. Edwin Fink und seinen Mitarbeitern, Abteilung für Klinische Chemie und Biochemie, Chirurgische Klinik und Poliklinik Innenstadt der LMU München, sei für die zuverlässige Analyse der Bradykininproben gedankt.

Ferner sei die für das Gelingen der Studie ebenso unerlässliche kompetente Betreuung der Apheresepatienten durch das Pflegepersonal der Station F11 der Medizinischen Klinik I, Klinikum Großhadern, LMU München, gewürdigt.

Bei Herrn PD Dr. med. Michael Vogeser, Institut für Klinische Chemie, Klinikum Großhadern, LMU München, bedanke ich mich für die besondere Hilfsbereitschaft bei der Organisation relevanter Informationen bezüglich der labortechnischen Methoden zur Bestimmung der für die Studie relevanten Parameter.

Meiner Mutter möchte ich für ihre bedingungslose Liebe und aufopferungsvolle Unterstützung danken. Für die Ermöglichung meiner Ausbildung und für das Gefühl in ihm stets einen kraftvollen Rückhalt zu haben gilt meinem Vater ein besonderer Dank. Meinen wunderbaren Großeltern danke ich für ihre unvergleichliche Güte und meiner Freundin Sylvia für ihre Geduld und Liebe.

# 10 Lebenslauf

## Ivor Jakob Ruf

Geboren am 29. Juni 1981 in München

### ELTERN

Renate Ruf	Arzthelferin
Dr. Ivor Ruf	Arzt

### SCHULAUSBILDUNG

1988 - 1992	<b>Elias-Holl Volksschule</b> , Augsburg
1992 - 2001	<b>Holbein-Gymnasium</b> , Augsburg

### WEHRDIENST

09/2001 - 05/2002	11./ LAR III, Germersheim und 2. Fliegende Staffel/ LTG 61, Penzing
-------------------	---

### UNIVERSITÄRE AUSBILDUNG

10/2002 - 12/2009	<b>Studium der Humanmedizin</b> an der Ludwig-Maximilians-Universität, München
08/2004	<b>Ärztliche Vorprüfung</b>
12/2009	<b>Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung</b>

### PROMOTIONSARBEIT

Ab 05/2005	bei Herrn Prof. Dr. Dr. Thomas Bosch Forschungslabor der Nephrologischen Abteilung, Medizinische Klinik I, Klinikum der Universität München - Großhadern
------------	---

### FAMULATUREN

03/2006 - 03/2006	<b>Innere Medizin</b> I. Medizinische Klinik, Klinikum Augsburg Prof. Dr. med. Wolfgang von Scheidt
06/2007 - 07/2007	<b>Anästhesie und operative Intensivmedizin</b> Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Klinikum Augsburg, Prof. Dr. med. Helmuth Forst
07/2007 - 08/2007	<b>Allgemeinmedizin</b> Praxis Dres. med. Ivor Ruf & Susanne Schwerd, Augsburg
08/2007 - 09/2007	<b>Psychiatrie</b> Bezirkskrankenhaus Augsburg, Prof. Dr. med. Max Schmauß

### PRAKTISCHES JAHR

02/2008 - 06/2008	<b>Urologie</b> Urologische Klinik und Poliklinik, Klinikum der Universität München - Innenstadt, Prof. Dr. med. Christian Stief
06/2008 - 10/2008	<b>Chirurgie</b> Department of Surgery, Portiuncula Hospital, Ballinasloe, Irland Mr John Doyle, FRCS
10/2008 - 02/2009	<b>Innere Medizin</b> I. Medizinische Klinik, Klinikum Augsburg Prof. Dr. med. Wolfgang von Scheidt